

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE. -- N° 197

Etude sur un nouvel anesthésique local

LA BUTELLINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE MÉDECINE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 14 février 1924

PAR

S. KRITZALIS

né le 22 septembre 1897, à Magnésie (Grèce)



LYON

Imprimerie Jean DEPRELLE

ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque

1924

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE. -- N° 197

Etude sur un nouvel anesthésique local

LA BUTELLINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE MÉDECINE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 14 février 1924

PAR

S. KRITZALIS

né le 22 septembre 1897, à Magnésie (Grèce)



LYON

Imprimerie Jean DEPRELLE

ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque

1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire. M. HUGOUNENQ
Doyen. MM. J. LÉPINE
Assesseur. ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,
FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. BARD
Cliniques chirurgicales.	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.	TIXIER
Clinique ophtalmologique.	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique.	ROLLET
Clinique des maladies des enfants.	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.	LÉPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	WEILL
Clinique des maladies des voies urinaires.	X.
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.	ROCHET
Chimie biologique.	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.	CLUZET
Matière médicale et Botanique.	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	MOREL
Anatomie.	BRETIN
Histologie.	GUIART
Physiologie.	LATARJET
Pathologie interne.	POLICART
Pathologie et Thérapeutique générales.	DOYON
Anatomie pathologique.	COLLET
Chirurgie opératoire.	MOURIQUAND
Médecine expérimentale et comparée.	PAVIOT
Médecine légale.	VILLARD
Hygiène.	ARLOING (F.)
Thérapeutique.	ETIENNE MARTIN
Pharmacologie.	COURMONT (P.)
	PIC
	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargés d'un cours de : Pathologie externe.	VALLAS
— Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN
— Chimie minérale.	BARRAL
— Urologie.	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.	PATEL
Orthopédie.	LAROYENNE
Puériculture et hygiène de la première enfance.	CHATIN
Chirurgie expérimentale.	LERICHE
Stomatologie.	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	ROUBIER	DUNET
THEVENOT (Léon)	DUROUX	FAVRE	CHALIER (A.)
GARN	TRILLAT	BONNET	CHALIER (J.)
SAVY	SARVONAT	RIENTER	NOEL
FROMENT	FLORENCE G.	LEULIER	CORDIER (P.)
THEVENOT (Lucien)	ROCHAIX	MAZEL	
PIERY	CORDIER (V.)	SANTY	

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. VILLARD, Président ; SARVONAT, Assesseur
MM. SANTY et CHALIER (A.), Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



A LA MEMOIRE : DE MA MERE,
DE MA SŒUR ANTIGONE,
DE MON FRERE CONSTANTIN

A MON PERE

Faible témoignage d'affection et
de reconnaissance.

A MES SŒURS ET FRERES

En témoignage de ma grande
affection.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MON COUSIN, LE DOCTEUR A. YIMOUCOPOULO

A MONSIEUR PIERRE VERDIER

PHARMACIEN A LA MAISON DÉPARTEMENTALE D'ALBIGNY

Il nous a prodigué toujours avec
tant d'affection ses conseils et son
paternel appui.

Qu'il veuille bien trouver ici un
faible témoignage de notre respec-
tueuse affection et de notre infinie
reconnaissance.

A MES AMIS : N. LIPOVATZ

INGÉNIEUR-CHIMISTE DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE
DE CHARLOTTENBURG

A. LIPOVATZ

ÉLÈVE A L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE CHARLOTTENBURG

En souvenir de notre franche
amitié.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qu'il reçoive l'expression de notre vive gratitude pour l'honneur qu'il nous fait de présider notre thèse. Son brillant enseignement servira de guide à notre carrière médicale. Nous lui exprimons vivement notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SARVONAT

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de notre thèse, pour laquelle il ne nous a pas ménagé ses conseils précieux et qui nous a toujours accueilli à son laboratoire avec sa bienveillance coutumière.

Qu'il veuille bien trouver ici un modeste hommage de notre reconnaissance.

A MES JUGES

Arrivés à la fin de nos études médicales c'est avec émotion que nous nous présentons devant la Faculté de Médecine de Lyon pour soutenir notre thèse de Doctorat.

Hélas ! les conditions dans lesquelles nous avons rêvé de terminer nos études ne se sont pas réalisées ; la catastrophe qui a surpris notre malheureuse patrie et qui a arraché tant de millions d'âmes à leurs foyers, n'a pas manqué de nous frapper rudement. Que d'efforts il nous a fallu fournir pour surmonter les innombrables obstacles que le désastre national avait élevé devant nous, au moment où nous allions atteindre notre but.

Ce fut un grand soulagement en ces moments d'angoisse de nous trouver en France dans ce noble pays, parmi ce peuple admirable qui témoigne tant de sympathies à ceux qui ne sont pas heureux ; nous nous sommes rappelé tous les conseils que nos parents et nos institutions séculaires nous ont inculqués, au point que nous avons appris dès notre bas âge à aimer la France à l'égal de notre propre patrie.

En quittant le pays de Chateaubriand, de Victor Hugo, de Lamartine, nous emporterons le souvenir d'admiration que nous a laissé notre séjour en France. Parler de la France, continuer les traditions laissées par nos parents à l'égard de ce beau pays, et que le peuple Ionien a depuis si longtemps suivies ; servir l'expansion de la civilisation et des lumières françaises en Orient, quel devoir peut être plus doux pour nous !

Qu'il nous soit maintenant permis de remercier toutes les personnes qui ne nous ont pas épargné, avec leurs sympathies, leurs conseils, leur enseignement, base de notre culture médicale.

A tous nos maîtres des Hôpitaux et de la Faculté de Médecine de Lyon, à tous nos maîtres de la Faculté d'Athènes, à Monsieur le Doyen de la Faculté de Médecine de Lyon qui nous a toujours témoigné beaucoup d'intérêt ;

A M. le Docteur Ch. Daujat, *ex-interne des hôpitaux de Lyon*, dont les conseils nous ont été si précieux au cours de notre internat à Albigny ; à M. le Docteur Rondet, chevalier de la Légion d'honneur ; à M. le Docteur Mardellis, *ex-chef de clinique ophtalmologique de la Faculté de Lyon*, bien sincères remerciements.

Nos remerciements vont aussi à M. le Professeur Lannois, Officier de la Légion d'honneur ; à M. le Professeur Gayet, Chevalier de la Légion d'honneur ; à M. le Docteur Delore, Chevalier de la Légion d'honneur, chirurgien des hôpitaux qui nous a toujours accueilli avec amabilité à son service ; à M. le Professeur agrégé Santy, chirurgien des hôpitaux, qui a témoigné un grand intérêt pour nous ; à M. le Professeur agrégé Cotte, chirurgien des hôpitaux, qui nous a communiqué un grand nombre d'observations, et à M. Desgouttes, Chevalier de la Légion d'honneur, chirurgien des hôpitaux, nous exprimons notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis longtemps on emploie les anesthésiques locaux en raison des services rendus dans la chirurgie. Les opérateurs réservent l'anesthésie générale pour des cas plus ou moins spéciaux et ont recours de préférence aux divers produits capables de procurer l'anesthésie partielle. Malheureusement devant la grande quantité d'anesthésiques qui lui sont offerts, le monde médical se trouve souvent embarrassé pour faire un choix.

Dans le travail que nous allons entreprendre nous nous bornerons à faire rapidement l'historique des principaux anesthésiques locaux, en insistant davantage sur ceux qui paraissent les plus intéressants, en examinant leurs avantages et les dangers résultant de leur emploi. Dans le second chapitre nous ferons l'étude des anesthésiques synthétiques et particulièrement d'un nouvel anesthésique local « la Butelline » que viennent de réaliser les laboratoires des Usines du Rhône. Nous nous appliquons d'une façon particulière dans un troisième chapitre à en décrire la composition chimique, les propriétés, l'étude

expérimentale, la toxicité, la posologie, le pouvoir anesthésiant et les diverses actions.

Enfin, le quatrième chapitre sera consacré à l'étude clinique de la Butellinè basée sur un grand nombre d'observations prises dans les différents hôpitaux de Lyon.

INTRODUCTION

CHAPITRE PREMIER

DIFFÉRENTS ANESTHÉSQUES LOCAUX

Divinum est opus sedare dolorem, disait Hippocrate. L'histoire des efforts humains pour calmer ou diminuer la douleur forme un des chapitres les plus intéressants de l'histoire de la médecine.

Les guerriers et les chirurgiens de l'époque Homérique, Hélène elle-même, savaient employer des préparations végétales qui tendaient à ce résultat.

Les anciens employaient l'opium, le hachisch, la mandragore, l'alcool, d'autres substances encore pour atteindre ce but. Il y a plus d'un siècle que la compression des nerfs fut proposée dans le même but par James Moors, et la réfrigération par Larrey.

En 1789, le chimiste Humphrey Davy découvrit l'anesthésie général par le protoxyde d'azote. Le dentiste Horace Wells l'essaya systématiquement, en 1844, sans grand succès et sans grand retentissement. L'éther sulfurique fut introduit dans la pratique par le chimiste Jackson et

se répandit rapidement dans le monde ; le chloroforme proposé par Flourens, en 1847, et essayé par J.-J. Simpson, eut le même succès, et les partisans de l'un ou de l'autre de ces agents commencèrent sur leurs mérites respectifs une discussion qui se prolonge encore.

Le chloroforme, l'éther, le protoxyde d'azote, le chlorure d'éthyle, soit purs, soit plus ou moins associés les uns avec les autres, suffirent en général aux besoins des chirurgiens ; l'éthylène et même l'acétylène sont trop nouveaux venus pour qu'on puisse encore se prononcer sur leur valeur. Les perfectionnements de la technique, l'emploi de masques et de mélanges titrés ont diminué de plus en plus les risques de l'anesthésie générale. Malgré tout, le problème du shok, les nausées succédant à l'anesthésie, les complications pulmonaires, et surtout les lésions dégénératives qu'entraînent ces corps sur les organes d'élimination, restent des dangers dont on est obligé de tenir compte.

Plus nombreux et plus graves sont les inconvénients que l'on peut appeler moraux de l'anesthésie générale : la perte de connaissance qui impressionne désagréablement le malade ; la présence d'un aide plus ou moins expérimenté, qui gêne parfois l'acte du chirurgien (c'est le cas dans les interventions sur la face) et auquel celui-ci est forcé de laisser une part de responsabilité qui est parfois la plus grande.

Aussi comprend-on que l'anesthésie locale ait joui dès son introduction et continue encore de jouir d'une vogue bien méritée.

Les propriétés anesthésiantes de la feuille de coca furent découvertes par Scherzir qui constata son action sur la

langue après mastication. Godecke, en 1855, isola de la plante un principe qu'il appela érythroxyline. Niemann observa un peu plus tard que ce corps produisait sur la langue la même action que la feuille elle-même ; il donna au principe actif le nom qu'il porte encore de *cocaïne*.

Von Anrep, en 1879, injecta sur lui même, sous la peau de l'avant-bras, une solution de cocaïne, constata l'anesthésie ainsi obtenue et se demanda si on ne pourrait pas l'utiliser dans un but chirurgical.

Koller, au laboratoire de Sticher, montra qu'une solution de cocaïne à 2 % amenait l'anesthésie complète de la cornée pendant environ dix minutes. En 1884, il annonça sa découverte au Congrès ophtalmologique de Heidelberg. C'était une évolution dans le domaine de la Chirurgie. La cocaïne se répandit immédiatement dans le monde médical ; elle fut employée par tous les spécialistes dans tous les domaines et toujours avec succès. En moins d'un an, on assista à la floraison d'une littérature immense, et les essais se multiplièrent à l'infini.

Le réveil fut cruel.

La cocaïne est en effet un corps dangereux, plus dangereux qu'on ne le soupçonnait au début.

Certains sujets offrent envers la cocaïne une idiosyncrasie spéciale et présentent des symptômes d'empoisonnement avec des doses minimales, même infimes. Les symptômes apparaissent brusquement : vertiges, pâleur, syncopes, faiblesse du cœur et de la respiration. Les règles de Reclus, dès 1903, telles qu'il les a définies dans son ouvrage sur « L'anesthésie localisée par la cocaïne », fruit de vingt années d'expérience, sont devenues et demeurent les lois de la méthode. Ces règles, même rigou-

reusement suivies, n'écartent pas absolument toute alerte. Des femmes, plus ou moins nerveuses, des jeunes gens (Garel) pourront présenter de la pâleur brusque du visage, une vague sensation de vertige assez analogue à celle du mal de mer, de la loquacité, des fusées de rire, des crises d'attendrissement, quelquefois des cris de fureur, des hallucinations de la vue et de l'ouïe, du délire. Des gouttelettes de sueur viennent-elles à perler sur le front, c'est le signe d'alarme de l'intoxication cocaïnique. La moindre négligence dans la préparation du malade, la moindre erreur dans le titrage des solutions où la dose de cocaïne injectée pourront entraîner des accidents autrement graves : dilatation pupillaire, refroidissement des extrémités, accélération du cœur jusqu'à 120, 140 pulsations, lividité du faciès et finalement syncope, tous symptômes qui ne font que traduire l'action élective du poison sur les centres nerveux. Le souci de prendre toutes précautions, de respecter toutes règles, ne met encore pas définitivement à l'abri de tout accident. Encore faut-il tenir compte des conditions du sujet. Si les avis divergent quant aux dangers de l'emploi de la cocaïne chez l'enfant, tout le monde est d'accord, en revanche, pour proscrire cet analgésique dans les interventions sur les sujets affaiblis, les cachectiques, les phtisiques avancés, les emphysémateux, les albuminuriques, les vieillards, les artérioscléreux et, en général, les cardiaques.

Il faudra se souvenir, d'autre part, que certains sujets présentent, vis-à-vis de la cocaïne, une susceptibilité particulière : Hallopeau accuse une dose de 8 millig. d'avoir occasionné des accidents qui durèrent plusieurs mois. Marsal, de Béthune, a observé chez un homme de 19 ans,

robuste, sans antécédents nerveux, cinq minutes après injection de 1 cgr. de cocaïne, de la pâleur de la face, de la dilatation des pupilles, de la moiteur de la peau ; puis une légère rougeur des pommettes, de la raideur de la nuque, de la contraction musculaire aux jambes, à l'annulaire, au petit doigt et enfin à la face et aux lèvres, bref tous les signes d'une intoxication cocaïnique avancée.

Bonnette a publié, dans la *Gazette des Hôpitaux* (1909), deux observations également intéressantes. Les voici résumées : un vétérinaire, pour calmer de violentes douleurs d'oreilles, introduit dans son conduit auditif un tampon d'ouate hydrophile imbibé d'une solution de cocaïne à 1 p. 50. Il ne tarda pas à être frappé d'une crise de cocaïnisme aiguë (pâleur, vertiges, sueurs froides, dyspnée, arythmie cardiaque, état syncopal, pouls filiforme, etc.) qui disparut en six heures après des soins énergiques. La seconde observation est celle d'un malade à qui l'on enlevait une loupe crânienne située à trois travers de doigt en arrière de l'oreille. L'anesthésie avait été réalisée par quatre injections intradermiques d'un centimètre cube, d'une solution de cocaïne à 1 %. Le malade était dans le décubitus dorsal, ne présentait pas de lésions organiques, pas de cocaïnophobie. Durant la décortication, nous constatons brusquement chez notre patient une pâleur livide du visage, des sueurs profuses, une contracture des muscles de la face et de tout le côté gauche. La pupille est assez fortement dilatée, le pouls à peine perceptible et les bruits du cœur sont lointains. La couchette est aussitôt attirée au milieu de la chambre et les croisées sont largement ouvertes. Et pendant que les infirmiers frictionnent, flagellent, sinapisent les mem-

bres, nous procédons à la respiration artificielle. Au bout d'un quart d'heure, le dénouement paraît fatal, les bruits cardiaques ne sont plus perçus et le refroidissement des extrémités s'accroît. Phlébotomie immédiate : un peu de sang sort en bavant ; injection intraveineuse de 500 gr. de sérum artificiel tiède, puis lavement de 250 gr. de café fort, ébouillamment des pieds, tractions rythmées de la langue. Dix minutes plus tard, une légère réaction organique se dessine, la contracture semble s'atténuer et la vie reparait avec la calorification. De faibles contractions cardiaques sont perçues. Au bout d'une demi heure, la résurrection est complète. »

Le cas cité par Lermoyez, à Molimard, est encore un bel exemple d'idiosyncrasie à la cocaïne : une dame de la clientèle de Lermoyez était prise de nausées et de vomissements dès qu'il tentait sur elle une analgésie à la cocaïne. Or, il n'intervenait ici aucune influence psychique ; Lermoyez, en effet, prit certain jour, pour réaliser l'analgésie, une solution de stovaïne contenue dans un flacon portant en évidence l'étiquette « cocaïne ». Et les accidents ne se produisirent pas.

Cependant, à côté de ces cas d'idiosyncrasie, qui sont fréquents, il en existe d'autres où l'on ne peut retrouver, pour justifier des accidents, qu'un phénomène purement psychique. Certains sujets sont atteints de ce que l'on pourrait appeler avec Pouchet, la « cocaïnophobie » : ils manifestent à l'égard de la cocaïne une aversion, une terreur telles qu'une injection d'eau pure substituée à leur insu à la solution de cocaïne suffit à provoquer chez eux des accidents plus ou moins graves. Pouchet cite le cas d'un individu qui se trouva mal au moment où l'on fai-

sait dans sa gencive une injection d'eau simplement stérilisée.

A cette catégorie de faits appartient encore l'observation d'Hugenschmidt. Appelé pour administrer une injection de cocaïne à une dame âgée d'une soixantaine d'années, Hugenschmidt la trouve très surexcitée et persuadée, d'après le récit d'un médecin, que le médicament dont on va se servir est des plus dangereux. Dans de telles conditions, Hugenschmidt refuse de procéder à l'injection, mais, pressé par sa cliente il fait semblant d'accéder à son désir et injecte dix gouttes d'eau distillée. Avant que se soient écoulées 30 secondes, la malade se plaignait de douleurs terribles dans la tête, se levait rapidement, faisait quelques pas et tombait dans un fauteuil en criant : « Je meurs ». Puis survint une syncope qui dura une demi-heure.

De la cocaïne, on pourrait dire, comme on l'a dit du chloroforme, qu'elle est un « anesthésique à surprises ».

De toutes les charges qui, dans une période de réaction consécutive au premier engouement s'accumulèrent contre elle, celle-ci est assurément la plus sérieuse, nous dirions volontiers la seule sérieuse, néanmoins suffisante à mettre les chirurgiens en défiance et les chimistes en quête de succédanés moins toxiques. Nous n'insisterons pas sur d'autres griefs plus ou moins bien fondés : septicité et difficulté de la stérilisation des solutions, susceptibilité vis-à-vis des alcalis. Malgré tout, la cocaïne se montre également efficace, appliquée sur les muqueuses ou injectée dans les tissus. Cependant, en certains cas, elle ne donne pas les résultats désirés et certains malades sont réfractaires à l'anesthésie cocaïnique,

Depuis la découverte de la cocaïne, la technique de l'anesthésie locale n'a pas cessé de se perfectionner et, parallèlement ses indications sont toujours allées en s'étendant et en se multipliant.

Les chimistes et les pharmacologistes ont multiplié les efforts pour réaliser des corps anesthésiants moins dangereux et moins coûteux que la cocaïne.

L'eucaïne, qui se stérilise facilement, mais qui est peu active et trop vasodilatatrice, l'anesthésine, la nirvanine, la tropacocaïne, l'alypine. Au milieu de ce déluge de corps nouveaux émergea quelque temps la stovaïne, grâce surtout au talent et à l'ardeur avec lesquels Reclus s'attacha à son étude. La toxicité de la stovaïne n'est malheureusement pas très éloignée de celle de la cocaïne ; en rachianesthésie en particulier, elle occasionne assez souvent des paralysies, trop fréquemment des accidents mortels. (Le Filliatre, Heinecke et Lœven, Camus et Hertz, *Paris Médical*, 1921). Le problème que les chirurgiens posaient aux chimistes était d'obtenir un anesthésique local qui réalisât un certain nombre de conditions formulées par Braun et dont nous empruntons l'exposé à Reynier :

1° Etre, relativement à son pouvoir anesthésique, relative. Or, il est certain que si la toxicité absolue de la cocaïne est forte, son pouvoir anesthésique est également fort. Donc, si on propose, pour remplacer la cocaïne, un corps dont la toxicité absolue est moindre, mais dont le pouvoir anesthésique est moindre aussi, il en résulte que la toxicité de ce corps variant comme son pouvoir anesthésique qui est moindre que celui de la cocaïne, ce corps devient aussi dangereux que cette dernière tout en

étant inférieur à elle comme puissance anesthésique absolue.

2° Le corps ne doit pas être irritant, il ne doit provoquer ni lésions des tissus, ni hyperhémie, et doit se résorber avec la plus grande facilité. Les substances trop acides ou trop alcalines lèsent les tissus.

3° La substance doit être facilement soluble, les solutions stables et facilement stérilisables. Sous ce rapport, précisément, la cocaïne laisse beaucoup à désirer. La cocaïne se stérilise difficilement et ne peut se stériliser que par la tyndalisation, ce qui ne nous offre pas la sécurité que donne la stérilisation par température élevée, surtout pour des solutions qu'on veut conserver. De plus, la cocaïne, même en ampoules, s'altère et ne peut être longtemps conservée.

4° La substance doit se combiner avec la suprarénine, ou adrénaline, sans altérer son pouvoir vaso-constricteur. — C'est ce que réalisa la novocaïne (scurocaïne) ; Reynier, qui en fit l'étude d'une façon très approfondie (*Revue de Thérapeutique*, 1907, n° 21), conclut à sa faible toxicité, surtout quand on l'associe à la suprarénine, en même temps qu'à son pouvoir anesthésiant parfait, au moins par infiltration sous-cutanée ou sous-muqueuse.

Nous aurons à citer plus loin la découverte de l'adrénaline ; la constatation de ses propriétés physiologiques, sa reproduction par synthèse entraînant un abaissement de son prix de revient représentèrent un autre élément de progrès. Son action vaso-constrictive et ischémique intense en fait l'alkaloïde de la bande d'Esmarch et assure l'anémie presque absolue du champ opératoire ; elle diminue, en outre, la toxicité des corps auxquels on l'associe ;

elle augmente et prolonge leur action anesthésiante. Depuis le jour où Braun l'associe à la novocaïne, en 1909, c'est en grande partie grâce à cette dernière que l'anesthésie locale est devenue une méthode précieuse qui peut revendiquer pour elle tout le domaine de la chirurgie opératoire.

Les recherches des chimistes continuèrent néanmoins à se poursuivre. Ils se proposaient surtout d'obtenir un corps aussi peu toxique que la novocaïne, mais qui permit de réaliser l'anesthésie en surface des muqueuses (et peut-être même des surfaces cutanées) comme le faisait la cocaïne. La novocaïne est en effet nettement insuffisante dans ces cas et les spécialistes oculistes ou otorhino-laryngologistes étaient restés fidèles à la cocaïne dans les cas de ce genre, quoiqu'ils aient été convaincus, bien malgré eux, des dangers qui accompagnent son emploi. Il n'entre pas dans notre plan de passer en revue, même rapidement, toute la littérature de l'anesthésie régionale qui va sans cesse en se développant ; pas plus que d'énumérer tous les corps que les chimistes ont successivement réalisés dans ce but, ou toutes les techniques qui ont été imaginées pour amener l'anesthésie locale. Nous nous bornerons à retracer les principales étapes de cette question et à montrer comment, de progrès en progrès, on a abouti à la réalisation du dernier né de cette famille de médicaments « la Butelline ».

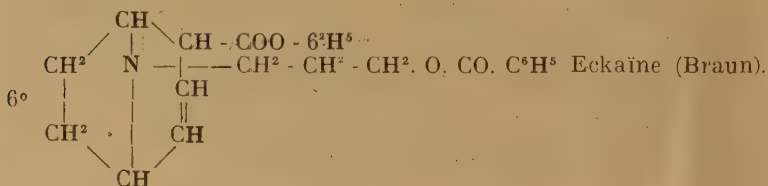
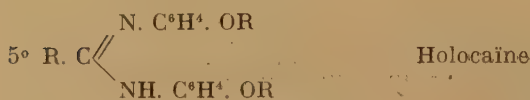
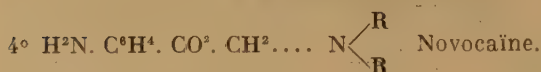
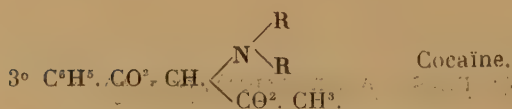
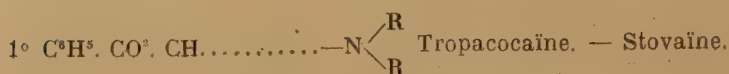
CHAPITRE II

CHIMIE DES ANESTHÉSQUES SYNTHÉTIQUES

Nous ne reviendrons pas sur l'historique de la coca ni de la cocaïne qui sont choses bien connues. Nous insisterons de préférence sur les corps synthétiques qu'on s'est efforcé de lui substituer. Cette étude a été faite d'une façon très complète dans la thèse de M. Duhart (1923) : *De l'anesthésie par la Butelline*. Nous ne saurions mieux faire que de la reproduire.

Il est assez malaisé de grouper en une classification chimique tous les anesthésiques synthétiques. Parmi les corps qui peuvent provoquer l'anesthésie locale, on trouve des représentants de presque toutes les familles de la chimie organique. Nous adoptons la classification que M. Fourneau a publiée dans son ouvrage sur la « Pré-

paration des Médicaments organiques » (Paris 1921). Cet auteur distingue 7 types :



Il semble difficile de faire entrer dans cette classification quelques anesthésiques de marque tels que : chlor-étone, eucaïne B., etc.,

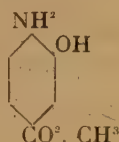
Pour simplifier, nous ne nous occuperons pas dans cette étude de tous les produits plus ou moins anesthésiques. Nous la limiterons au seul groupe des éthers-sels des acides aromatiques qui renferment les plus importants de ces agents. Nous les diviserons en deux classes bien distinctes : éthers-sels d'acides aromatiques avec les alcools non substitués et éthers-sels d'acides aromatiques avec les alcools aminés ou « amino-alcools ». Cette classification a l'avantage de répondre en même temps à une distinction d'ordre pratique.

Le premier groupe, en effet, groupe des éthers-sels d'alcools non substitués, englobe les anesthésiques dits « insolubles » que l'on emploie sous la forme pulvérulente pour provoquer une anesthésie superficielle. Le deuxième groupe des éthers-sels d'alcools aminés, comprend des anesthésiques que l'on emploie en solution, soit en application sur les muqueuses, soit en injection dans les tissus.

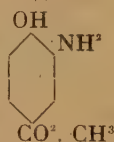
Nous étudierons de plus près quelques-uns des représentants des deux groupes, ce qui nous permettra de concevoir comment, par des chemins analogues, on est parvenu dans chacun d'eux aux produits les plus intéressants pour le moment, le p. amino-benzoate de butyl normal ou Scuroforme, dans le groupe des corps insolubles, le p. amino-benzoate de di-n-butyl-amino-propanol ou Butelline dans le groupe des éthers-sels d'amino alcools.

Un des premiers parmi les anesthésiques synthétiques fut l'Orthoforme découvert par Einhorn et Heinz : c'est l'éther méthylique de l'acide para-amino-méta-oxyben-

zoïque. Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, insipide, peu soluble dans l'eau.

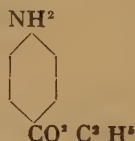


La préparation de ce dérivé étant assez compliquée, ses inventeurs l'ont remplacé par un produit similaire plus facile à obtenir : le néo-orthoforme. Ce nouveau corps,



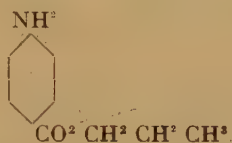
a les mêmes propriétés que le précédent ; il est cependant généralement considéré comme étant moins actif.

L'anesthésine, préparée par Ritsert, en 1890, et premier représentant des éthers de l'acide para-amino-benzoïque, est l'éther éthylique de cet acide.

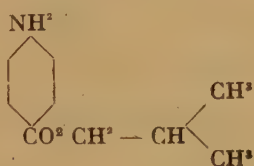


C'est une poudre blanche, insipide et inodore, facilement soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, mais difficilement dans l'eau. Cette faible solubilité fait la valeur de ce produit qui peut être employé sans danger d'absorption. On a constaté par la suite que l'on peut

diminuer encore cette solubilité et augmenter en même temps l'activité en éthérifiant l'acide para-amino-benzoïque avec des alcools à poids moléculaire de plus en plus élevé. On a préparé ainsi le para-amino-benzoate de propyle ou « propésine »,



le para-amino-benzoate d'isobutyl ou cycloforme,



le para-amino-benzoate de butyl normal ou scuroforme,

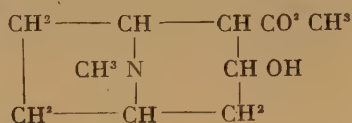


Ce dernier produit s'est montré nettement le plus actif et le moins soluble dans l'eau. Un litre n'en dissout que 13 centigrammes. Sa toxicité est pratiquement nulle. L'influence extrêmement favorable du groupement « butyl-normal » que nous constatons ici, nous la retrouverons dans la série des anesthésiques solubles.

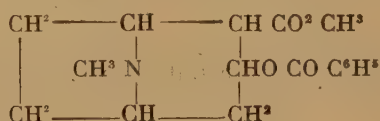
Ce second groupe d'anesthésiques comprend, comme

nous l'avons dit plus haut, des éthers-sels d'acides aromatiques avec des « alcools aminés ». Ces éthers ont des propriétés suffisamment basiques pour former avec les acides minéraux forts des sels bien cristallisés et définis, solubles dans l'eau avec réaction neutre, ce qui permet de les employer en injection.

Nous pouvons, dans une certaine mesure, envisager la « cocaïne » comme le premier représentant de ces éthers-sels. Cet alcaloïde est en effet le benzoate d'un alcool aminé compliqué, la méthyl-ecgonine.



la formule correspondant à la cocaïne est donc :



Cet éther-sel, grâce à sa fonction amine tertiaire, forme, avec les acides minéraux forts, des sels bien cristallisés. On emploie généralement le chlorhydrate qui est facilement soluble et donne une solution à réaction rigoureusement neutre.

On connaît les inconvénients de la cocaïne, inconvénients qui ont incité les chimistes à chercher des succédanés synthétiques. Nous citons :

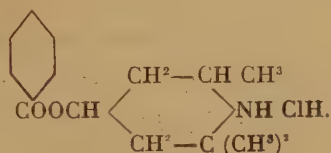
1° Le prix élevé ;

2° La toxicité pour l'homme, qui donne lieu à des accidents fréquents et surtout imprévus.

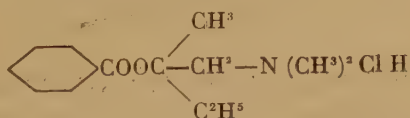
3° Les propriétés stupéifiantes qui sont la raison des fâcheux abus. Ces abus ont fait que dans presque tous les pays le commerce de la cocaïne a été soumis à une réglementation extrêmement sévère qui en rend l'usage courant malaisé.

Passons en revue maintenant les autres principaux représentants de la série.

L'eucaïne, qui est aussi un éther-sel de l'acide benzoïque, est le benzoate de triméthylxypipéridine. Comme la cocaïne, on l'emploie sous la forme de chlorhydrate.

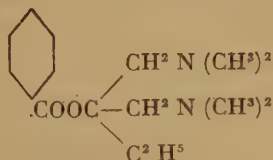


La stovaïne est un benzoate d'un alcool aminé non cyclisé, l'éthyl diméthyl amino propanol. Sa forme la plus usitée est aussi le chlorhydrate.



Malheureusement la solution de ce chlorhydrate n'est pas rigoureusement neutre : elle est légèrement acide.

L'alypine est un produit parent de la stovaïne : c'est le benzoate de l'éthyl-tétraméthyl-diamino-isopropanol :

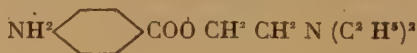


employé d'abord sous la forme de chlorhydrate, aujourd'hui presque abandonné à cause de sa toxicité.

Nous arrivons aux éthers de l'acide para-amino-benzoïque avec les alcools aminés. Nous avons déjà vu la grande importance de cet acide pour les éthers-sels des alcools simples. On pourrait aussi bien intituler ce groupe : le groupe de la Novocaïne et nous pouvons réunir tous ses représentants sous la formule générale :



où X représente un nombre pouvant varier pratiquement de 1 à 6 et R un radical alcoyl. Le premier et jusqu'à ces derniers temps le produit le plus important de ce groupe est la Novocaïne proprement dite, connue en France sous le nom de Scurocaïne. Pour obtenir sa formule, il suffit de donner à X la valeur 2 et de poser R=éthyl.



Cet éther forme avec les acides des sels qui donnent des solutions rigoureusement neutres. On emploie le chlorhydrate et le nitrate.

L'inventeur de ce produit, M. Stolz, a préparé, à côté de la novocaïne, en faisant varier les facteurs X et R, un grand nombre d'autres corps. Ces corps sont décrits dans un brevet d'invention, le brevet allemand: 179.627 (1906).

Nous citerons :

1° Le para-amino-benzoate de pipéridyléthanol.



2°	Le para-amino-benzoate de diéthyl-amino-éthanol.	$\text{NH}^2, \text{C}^6 \text{H}^4, \text{COO}, \text{CH}^2, \text{CH}^2 \text{N} (\text{C}^2 \text{H}^5)^2$
3°	— — — diméthyl-amino-éthanol.	$\text{NH}^2 \text{C}^6 \text{H}^4 \text{COO} \text{CH}^2 \text{CH}^2 \text{N} (\text{CH}^3)^2$
4°	— — — di-iso-propyl-amino-éthanol.	$\text{NH}^2, \text{C}^6 \text{H}^4, \text{COO}, \text{CH}^2, \text{CH}^2, \text{N} (\text{C}^3 \text{H}^7)^2$
5°	— — — di-iso-butyl-amino-éthanol.	$\text{NH}^2, \text{C}^6 \text{H}^4, \text{COO}, \text{CH}^2, \text{CH}^2, \text{N} (\text{C}^4 \text{H}^9)^2$
6°	— — — di-iso-amyl-amino-éthanol.	$\text{NH}^2, \text{C}^6 \text{H}^4, \text{COO}, \text{CH}^2, \text{CH}^2, \text{N} (\text{C}^5 \text{H}^{11})^2$
7°	— — — diéthyl-amino-iso-butanol.	$\text{NH}^2, \text{C}^6 \text{H}^4, \text{COO}, \text{C}(\text{CH}^3)^2, \text{CH}^2, \text{N} (\text{C}^2 \text{H}^5)^2$
8°	— — — diéthyl-amino-propanol.	$\text{NH}^2, \text{C}^6 \text{H}^4, \text{COO}, \text{CH} (\text{CH}^3), \text{CH}^2, \text{N} (\text{C}^2 \text{H}^5)^2$
9°	— — — tétra-éthyl-diamino-propanol.	$\text{NH}^2, \text{C}^6 \text{H}^4, \text{COO}, \text{CH} (\text{CH}^2), \text{N} (\text{C}^2 \text{H}^5)^2$
10°	— — — tétra-éthyl-diamino-propanol.	$\text{NH}^2, \text{C}^6 \text{H}^4, \text{COO}, \text{CH} (\text{CH}^2 \text{N} (\text{C}^2 \text{H}^5)^2)^2$
11°	— — — diéthyl-amino-pentanol.	$\text{NH}^2, \text{C}^6 \text{H}^4, \text{COO}, \text{C}, \text{CH}^3 (\text{C}^2 \text{H}^5) \text{CH}^2, \text{N} (\text{C}^2 \text{H}^5)^2$
12°	— — — diéthyl-amino-hexanol.	$\text{NH}^2, \text{C}^6 \text{H}^4, \text{COO}, \text{C}, (\text{C}^2 \text{H}^5)^2 \text{CH}^2, \text{N} (\text{C}^2 \text{H}^5)^2$

De tous ces produits, seul le n° 2, Novocaïne, a été retenu.

Les auteurs américains ont entrepris tout récemment un travail qui, *a priori*, ne promettait pas grand succès en raison du grand nombre de produits déjà connus dans ce groupe. Ils ont complété la série en cherchant de nouvelles valeurs pour X et R.

En donnant à X la valeur 3, en d'autres termes, en préparant des éthers-sels de l'acide para-amino-benzoïque avec des alcools amino-propyliques disubstitués, ils ont trouvé que le para-amino-benzoate de diéthyl-amino-propanol



donne de bons résultats pour l'anesthésie par application en surface. Puis, ils ont remplacé le groupe diéthylamine par celui de di-n-butylamine et constaté comme dans le Scluroforme l'influence extrêmement favorable du groupe « butyl-normal ». Ils sont arrivés ainsi à obtenir le para-amino-benzoate de di-n-butyl-amino-propanol, produit dénommé Butyn ou Butelline. La Butelline est l'objet de cette étude.

La Butelline

La Butelline, préparée en France, par les laboratoires des Usines du Rhône, est le para-amino-benzoate de di-n-butyl-amino-propanol.

On peut préparer la base de ce corps, soit en réduisant le paranitro-benzoate de dibutyl-amino-propanol,



soit en faisant agir la γ -Brom-propyl-dibutyl-amine sur le para-amino-benzoate de soude



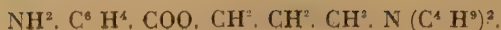
soit en faisant agir le para-amino-benzoate de chloro-propanol sur la dibutyl-amine,



soit en chauffant un para-amino-benzoate d'alcoyle avec le dibutyl-amino-propanol.



La base Butelline



se présente sous forme de cristaux blancs fusibles à 33°, distillant sous une pression de 12^{mm} de mercure à 230° avec légère décomposition. Elle est très peu soluble dans l'eau. Un litre d'eau distillée à 17,°5 en dissout 0,07 gr. Les solvants organiques la dissolvent abondamment : alcool, éther, acétone, chloroforme, benzine, toluène, etc. L'huile d'olive dissout environ son poids de la base. L'huile de vaseline en dissout environ 5 % ; la glycérine, environ 1 %. La solution alcoolique est alcaline au tournesol, mais ne rougit pas la phénolphthaléine.

Avec les acides minéraux et organiques cette base forme des sels. Pour les préparer, il suffit de dissoudre la base dans des solutions aqueuses ou alcooliques des acides. Les sels des acides forts (acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique, chloracétiques, etc...) donnent des solutions aqueuses rigoureusement neutres. Le chlorhydrate se dissout dans l'eau à raison de 1 gr. 5 pour 100 cc³, et dans le sérum artificiel à raison de 0 gr. 45. Par cette faible solubilité du chlorhydrate, la Butelline se distingue de la cocaïne et de la novocaïne, qui fournissent des chlorhydrates extrêmement solubles. Les nitrate et bromhydrate de Butelline sont moins solubles encore que le chlorhydrate, mais tous ces sels forment de très beaux cristaux. Le sulfate, au contraire, est très soluble dans l'eau. On peut préparer des solutions à 50 % et davantage. Grâce à cette solubilité, le sulfate est généralement employé pour les solutions.

Les sels sont fusibles aux températures suivantes :

Chlorhydrate	104°
Bromhydrate	145°
Sulfate	93-95°

La solution du sulfate



est très stable, rigoureusement neutre au tournesol. On peut la porter à l'ébullition ou la chauffer en vase clos à 140° sans provoquer aucune décomposition. Notons, comme incompatibilité, celle avec les sels des acides chlorhydriques et nitriques. On prépare, pour cette raison, des sérums avec du sulfate de potasse. Pour obtenir des solutions isotoniques, on fait varier avec la teneur en Butelline de ces solutions, les quantités de sulfate de potasse utilisées :

CONCENTRATION DE LA SOLUTION BUTELLINE	QUANTITÉ DE SULFATE DE POTASSE NÉCESSAIRE PAR LITRE
10 pour 100	0 gr.
5 pour 100	0 gr. 4
2 pour 100	9 gr. 7
1 pour 100	12 gr. 1
$\frac{1}{2}$ pour 100	13 gr. 4

Réactions d'identification :

L'iodo-mercurate de potasse donne, avec une solution à 10 % de Butelline, un précipité blanc ;
une solution d'iode donne un précipité brun ;

une solution de chlorure d'or donne également un précipité brun ;

l'acide picrique donne un précipité jaune ;

le chlorure de baryum donne un précipité blanc ;

(distinction d'avec la cocaïne et la novocaïne).

Ajouter à une solution de 0 gr. 1 de Butelline dans 5 cc³ d'eau, 3 gouttes d' $\text{SO}^4 \text{H}^2$ dilué, et 5 gouttes d'une solution de $\text{Mn O}^4 \text{K}$; la couleur violette de ce dernier disparaît immédiatement (distinction d'avec la cocaïne).

Soluble dans l'eau, le sulfate de Butelline l'est aussi dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme. Il l'est peu dans la benzine, dans l'éther et l'acétate d'éthyle.

CHAPITRE III

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DE LA BUTELLINE

Parmi les nombreux anesthésiques locaux qui, à la suite de la cocaïne, ont été introduits dans la pratique chirurgicale, il en est peu qui aient répondu à tous les desiderata des expérimentateurs et des cliniciens. Il est incontestable qu'un très grand nombre de corps appartenant aux familles chimiques les plus diverses sont susceptibles de paralyser les terminaisons ou les troncs des nerfs sensitifs. Certains jouissent pour l'infiltration d'une réputation universelle : la novocaïne est de ceux-là, en raison de son efficacité et de son innocuité bien établies. Mais il faut reconnaître qu'aucun de ces anesthésiques n'a, sur les muqueuses, l'action pénétrante de la cocaïne.

Tous, et la cocaïne même, sont impuissants à traverser la peau saine.

Le pouvoir anesthésiant n'est pas un critérium suffisant de la valeur pratique d'un anesthésique local. La valeur thérapeutique d'un tel médicament serait mieux exprimée par le rapport entre l'activité d'une part, et, d'autre part, la toxicité et ses autres effets. Ce serait là quelque chose d'analogue au rapport $\frac{C}{T}$ par lequel Ehrlich avait caractérisé les agents chimiothérapeutiques. Ce rapport ne peut malheureusement pas être défini par un nombre simple, car l'activité et les dangers d'un agent anesthésique varient, fort irrégulièrement suivant la voie d'introduction, suivant la dose ou la concentration, suivant l'état du sujet. D'autre part, les inconvénients d'un anesthésique sont très divers : toxicité proprement dite, action locale irritante ou nécrosante, retard ou brièveté de l'anesthésie, irrégularité d'action..., etc., autant de facteurs que l'on ne pourrait faire intervenir dans l'établissement d'un rapport numérique qu'à la condition de les affecter d'un coefficient forcément arbitraire et dont le choix convenable permettrait de faire varier à volonté la hiérarchie des agents anesthésiques.

Ce n'est pas à dire pourtant que les méthodes usuelles par lesquelles on détermine l'activité, la toxicité ou le pouvoir irritant soient dépourvues de valeur. Elles permettent d'obtenir rapidement des renseignements importants et de faire un choix parmi les corps innombrables que la chimie organique est en mesure de réaliser. Le choix définitif est autrement malaisé et les conditions à remplir sont tellement nombreuses et tellement com-

plexes qu'il apparaît bien difficile de remplacer par l'essai de laboratoire une longue expérience clinique.

*
* *

Le para-amino-benzoate de di-n-butylamino-propanol a été étudié pour la première fois au point de vue pharmacodynamique par Bonar et Torald Sollmann. Ces auteurs ont travaillé sur le chlorhydrate de cette base. Les propriétés physiologiques et thérapeutiques sont évidemment indépendantes de la nature de l'acide et si le Laboratoire des Usines du Rhône a arrêté son choix sur le sulfate, c'est uniquement, ainsi que nous l'avons vu, pour des raisons de solubilité. Pour une plus grande brièveté, nous désignerons ces deux sels sous le nom générique de Butelline.

A. — POUVOIR ANESTHÉSANT

Les auteurs américains ont utilisé les méthodes établies déjà par Sollmann pour l'étude des anesthésiques locaux. L'action sur les nerfs moteurs était déterminée par application sur le sciatique de la grenouille de solutions inégalement concentrées ; l'action sur les nerfs sensitifs par application sur les nerfs lombaires ou sur la peau des pattes du même animal et aussi sur la cornée du lapin et de l'homme pour pouvoir apprécier les phénomènes subjectifs qui accompagnent l'anesthésie. L'anesthé-

sie par voie sous-cutanée a été essayée par la méthode de Sollmann en injection intradermique sur l'homme.

Nous reproduisons ici une partie des résultats obtenus par Bonar et Sollmann. Ces auteurs donnent, pour chaque essai, d'abord la dose maxima inefficace et ensuite la dose minima active.

	Chlorhydrate de Butelline gr. %	Chlorhydrate de Novocaïne gr. %	Chlorhydrate d'Holocaïne gr. %	Chlorhydrate de Cocaine gr. %
Nerf moteur de la gre- nouille	$\frac{1}{32} - \frac{1}{16}$	$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$		$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$
Nerf sensitif de la grenouille	$\frac{1}{16} - \frac{1}{8}$	$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$		$\frac{1}{8} - \frac{1}{4}$
Peau de grenouille...	$\frac{1}{32} - \frac{1}{16}$	$\frac{1}{7} - \frac{1}{1}$		$\frac{1}{16} - \frac{1}{8}$
Cornée du lapin.....	$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$	$\frac{1}{4} - \frac{1}{16}$	$\frac{1}{8} - \frac{1}{4}$	$\frac{1}{4} - \frac{1}{2}$
Cornée humaine.....	$\frac{1}{2} - \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2} - \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2} - \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2} - \frac{1}{2}$
Anesthésie par voie sous-cutanée	$\frac{1}{128} - \frac{1}{64}$	$\frac{1}{64} - \frac{1}{32}$		$\frac{1}{64} - \frac{1}{32}$

Le pouvoir anesthésiant de la butelline a été déterminé à nouveau par MM. Sarvonat et Thévenon sur la cornée du lapin en prenant comme termes de comparaison la cocaïne et la novocaïne. Dans une première série d'expériences, ils ont déterminé la durée de l'anesthésie obte-

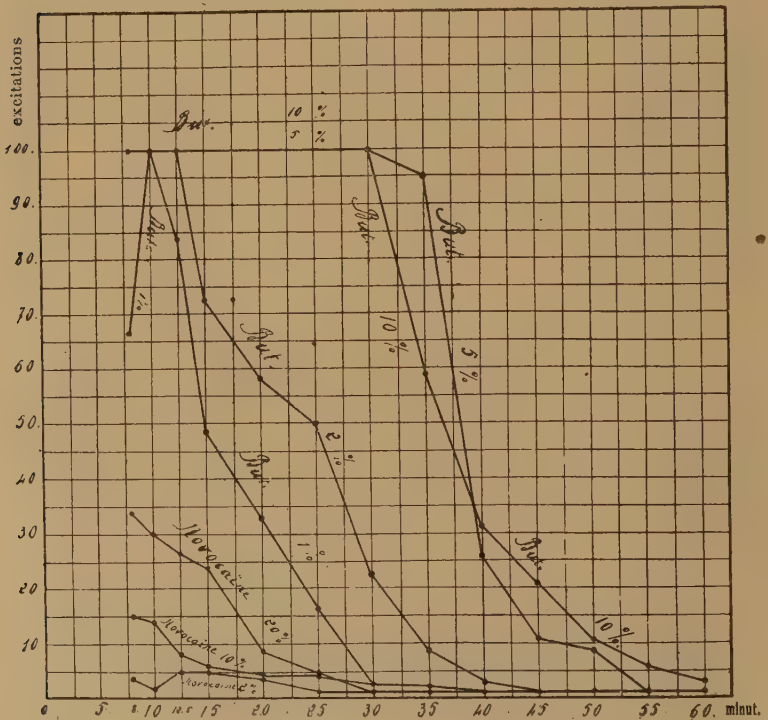
nue avec des solutions progressivement diluées. Ces recherches sont résumées dans le tableau suivant :

TITRE	NOVOCAÏNE	COCAÏNE	BUTELLINE
1 p. 10	50 minutes		
1 p. 25			120
1 p. 100	25	25	
1 p. 200	15	25	
1 p. 400	15	20	
1 p. 500	10		
1 p. 625			35
1 p. 800		20	
1 p. 1000	5		
1 p. 1250			28
1 p. 2000	?	12	
1 p. 2500			30
1 p. 3000		2	
1 p. 3200		?	
1 p. 5000			15
1 p. 10000			5
1 p. 12500			0

Dans une seconde série de recherches, les mêmes auteurs ont appliqué à ces divers anesthésiques la technique décrite par Jean Régner (Acad. des Sc., 24 septembre 1923, p. 558). Cette technique est basée sur les phénomènes d'addition latente des excitations : un œil normal se ferme dès le premier attouchement de la cornée avec un crin fin ; sur un œil anesthésié, il faut faire plusieurs excitations pour obtenir le même résultat ; le nombre des excitations nécessaires pour provoquer le réflexe mesure le degré d'anesthésie et, par convention, on regarde comme complète l'anesthésie qui résiste à 100 excitations.

En prolongeant l'expérience pendant une heure, on obtient pour chaque corps et pour chaque concentration une courbe et une somme totale d'excitations qui sont caractéristiques de l'agent anesthésique.

Le graphique I nous montre quel est le nombre d'excitations (et par conséquent le degré d'anesthésie) à intervalles réguliers après l'application de novocaïne ou de Butelline à diverses concentrations. Il est facile de voir que l'action de la Butelline, au moins en surface, est considérablement plus intense et plus prolongée que celle de la novocaïne.

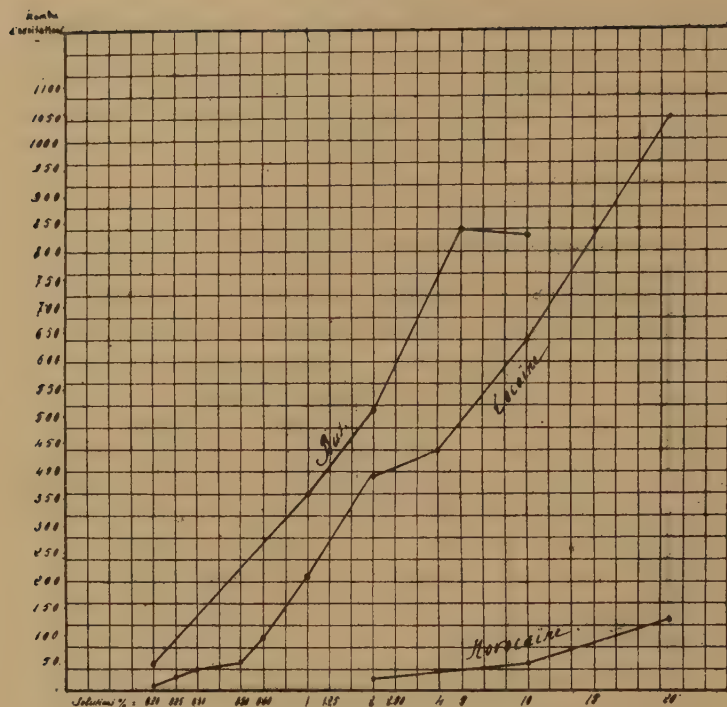


I. — Marche de l'anesthésie sur la cornée du lapin

On peut résumer ces résultats en donnant en tableau, pour les diverses concentrations des différents anesthésiques, le nombre total des excitations qui mesure leur pouvoir anesthésique. Nous y ajoutons les données de Régnier relatives à la cocaïne.

SOLUTIONS	BUTELLINE	NOVOCAINE	COCAINE
	EXCITATIONS		
20 %		134	1.041
10 %	831	60	641
5 %	843		439
2 %	518	26	393
1 %	356		209
0,20 %	56		15

Ce tableau peut être à son tour schématisé dans le graphique II qui montre qu'à concentration égale, le pouvoir anesthésiant de la butelline est supérieur à celui de la cocaïne.



II. — Pouvoir anesthésique sur la cornée du lapin.

Au lieu de comparer les anesthésies produites par diverses concentrations de ces corps, il est peut-être plus suggestif de rechercher quelles sont les concentrations qui ont le même pouvoir anesthésique. Nous obtenons le tableau suivant :

NOMBRE D'EXCITATIONS	BUTELLINE SOLUTION A	NOVOCAINE SOLUTION A	COCAINE SOLUTION A
843	5 %		16 %
831	10 %		17 %
518	2 %		6 %
356	1 %		1,75 %
134	0,30 %	20 %	0 70 %
60	0,2 %	10 %	0,50 %
56		2 %	0,25 %
26			

Il est possible d'admettre comme équivalentes les concentrations de :

Butelline.....	0,20 %	56	Excitations
Novocaïne.....	10 %	60	—
Cocaïne.....	0,50 %	60	—

En prenant comme étalon le pouvoir anesthésique de la cocaïne évaluée à 100 nous concluons en établissant les valeurs respectives des anesthésiques en surface de la façon suivante :

Cocaïne	100
Butelline	250
Novocaïne	5

B. TOXICITÉ

La toxicité du para-amino-benzoate de di-n-butyl-

amine propanol a été étudiée par Hatcher en injection rapide dans la veine fémorale du chat d'une solution de 1 à 2 %. Hatcher conclut que la dose fatale est d'environ 15 mg. par kilog., mais que des doses beaucoup plus faibles causent des troubles respiratoires marqués et que l'action convulsivante se fait sentir avec des doses qui ne dépassent pas 5 mg. par kilog. Chez le rat blanc, Bonar et Sollmann arrivent aux résultats suivants en injection sous-cutanée :

	DOSE MAXIMA TOLÉRÉE	DOSE MINIMA MORTELLE
Cocaïne...	400 m/gr. p. kg.	600 m/gr. p. kg.
Novocaïne.	1000 — —	1250 — —
Butelline..	200 — —	250 — —

Enfin en injection intraveineuse chez le lapin, Bonar et Sollmann citent les chiffres suivants pour la dose toxique en milligrammes par kilog.

Cocaïne : 12.5.

Butelline : 12.5.

L'étude toxicologique de la Butelline a été reprise par M. Sârvonat, qui est arrivé aux résultats suivants :

A. — VOIE SOUS-CUTANÉE

Rat blanc

Cg. par Kg.	NOVOCAÏNE	CHLORHYDRATE DE COCAÏNE	BUTELLINE
10		Un peu d'agitation.	Pas de symptômes.
15			Pas de symptômes.
20		Normal.	Convuls. abatt. guér.
25		Normal, m. en 2 j.	Mort en 1/2 h.
		Survit.	Convuls. abatt. guér.
		Normal, mort en 2 j.	Convuls. abatt. guér.
30	Pas d'accident.	Normal.	Mort presqu'im.
		Mort en 2 j.	Abattement, coma,
		Normal.	b. p. le lendem.
35		Mort le lendemain.	
40	Pas de symptômes.	Mort en 4 j.	Mort en 10 m.
			Convuls. coma, g.
			Mort rapide.
			Pas d'accident.
			Trémulations en 5',
			tombe au bout de 10'
			mort en 35'.
45			Convuls. 1/2 h. mort
			14 jours.
50	Pas d'accident.		Quelq. convul. mort.
			Coma en 2 h. se traîne
			en 3 h, guérit.
	Sur le flanc.		
60	Convuls., guérit		Mort en 2 h.
	Convuls., guérit.		Mort en 20 h.
80	Un peu abattu.		Survit.
100	Mort immédiate.		Mort immédiate.

Souris blanche.

Cg. par Kg.	NOVOCAÏNE	CHLORHYDRATE DE COCAÏNE	BUTELLINE
10	Survit.	Convuls. en 1 h. M.	Maladresse, guérit.
12		Convuls. en 1 h. M.	
15		Contract. Convuls. Mort en 1 h.	
20	Survit.	Mort immédiate. Pas d'accid., survit. Pas d'accid., survit.	Convuls. en 1 h., normal en 1/2 h. Convuls. et mort. Convuls. pendant 1/2 h., guérit.
25			
30			
30	Survit. D'abord norm. puis se traîne, m. en 2 j. mort.	Mort immédiate.	Convuls. en 1/4 d'h. pendant 3/4 d'h. mort en 1 h. 1/4.
35	Convuls. m. en qqs minutes. Mort.		
40	M. en qqs. minutes.		
45	M. en qqs. minutes.	Convuls. Mort en 5 minutes. Mort en 5 minutes. Mort en 15 minutes. Mort immédiate.	

Cobaye.

Cg. par Kg.	HCL COCAÏNE	SCUROCAÏNE	BUTELLINE
6			Rien.
8			Mort en 2 j. (c. inc.)
9	Convuls. en 10', Mort en $\frac{1}{2}$ h. Mort en 20 min.		Convuls. en 1 h., guérit.
10			Pas d'accidents.
12			Pas d'accidents.
15			Convuls., mi en $\frac{1}{2}$ h.
20			Convuls., guérit.
20			Convuls. et mort.
20			Convuls. et mort.
25			M. rap. et convuls.
40			M. rap. et convuls.
			Mort rapide.
			Survie sans accid.
			Survie sans accid.
			Survie sans accid.
		Pas d'accidents.	
		Mort en 1/2 heure.	
			Mort en 5 min.
			Mort en 5 min.

Lapin

Cg. par Kg.	COCAÏNE	BUTELLINE
3		Pas d'accidents. quelques convulsions, guérit.
4		Quelques convuls., guérit.
5	Convuls. en 5', se relève en 25', guérit.	Convuls. en 10', mort en 25'
7		Convuls. en 5' durant 10', m.
7,5		Convuls., raideur en 5', guérit.
10	Convuls. en 5', mort en 25'. Mort en 1 heure. Raideur en 5', étalé, convuls. en 10', mort en 1/4 d'heure.	

Chien

Cg. par Kg.	COCAÏNE	BUTELLINE
2	Agitation, vivacité, bien toléré.	
3		1/4 d'h. convuls. ; 20' vomit, convuls. de plus en plus vives, vomissements fécaloïdes ; 2 h. contractures, guérit.
4	Agitation, mort en 55'.	Convuls. en 1/4 d'h., mort en 1 heure.
5		Vomissements et convuls. immédiats, mort en 1/2 h.
6	Mort en $\frac{1}{2}$ heure.	1/2 h. agitation, vomit, efforts de défécation ; 3/4 d'h. convuls. durant 2 h.; mort dans la nuit.

B. — VOIE VEINEUSE

Lapin.

Cg. par Kg.	Cocaïne 7,5 ‰	Cocaïne 4 ‰	Butelline 7,5 ‰	Butelline 4 ‰
0,28 0,4				Immédiatement raideur, en extension, rampe sur le ventre, guérit.
0,58	Conv. en qq. min., agitat., course, bonds, calme en 40 m.			
0,80			Conv. imméd ^{es} se relève en 1/4 d'heure.	
0,85 0,93	Mort imméd ^e .			Mort apparente, se relève et guérit.
1		Conv., guérit.	2' sur le flanc, 8' coma, guér.	
1,25		Conv., guérit. Mort à la fin de l'injection. Mort à la fin de l'injection.		Mort immédiate, quelques secousses.
1,7 3,7			Mort presque immédiate. Mort imméd ^{te}	

Chien

Cg. par Kg.	COCAÏNE	BUTELLINE
0,4		Agitation, convulsions, raideur de la marche, durant 1/4 d'heure, guérit.
0,5	Raideur et convuls. immédiates, guérit en 10'.	
0,6		Convuls. durant 1/4 d'heure, guérit.
0,8	Un peu d'agitation. Convuls. 2 heures, guérit.	Perte des matières ; convuls. Mort en $\frac{1}{2}$ heure.
1	Convuls. 1/2 h., guérit. Convuls. en quelques minut., guérit en demi-heure.	
2	Mort en quelques instants.	Convulsions, raideur tétanique. Mort en 2 minutes.

que l'on peut résumer dans le tableau suivant qui indique en centigrammes la dose maxima tolérée et la dose minima mortelle pour 1 kilog. d'animal.

	INJECTION SOUS CUTANÉE			INJECTION INTRAVEINEUSE	
	NOVOCAÏNE	COCAÏNE	BUTELLINE	COCAÏNE	BUTELLINE
Rat blanc.	80-100	10-20	15-20		
Souris bl.	30-35	< 10	20-25		
Cobaye ...	35-40	9	10-12		
Lapin.....		5-7	4-5	0,58-0,85	1-1,25
Chien.....		2-4	3-4	1-2	0,6-0,8

De l'examen de ces chiffres il résulte que la Butelline n'est pas beaucoup moins toxique, en poids absolu, que la cocaïne. Cependant chez la souris, chez le cobaye par voie sous-cutanée, chez le lapin, par voie veineuse, sa toxicité est inférieure à celle de la cocaïne, fait d'autant plus important pour nous que son action anesthésiante est nettement supérieure.

Nous empruntons d'autre part à Nielssen et Higgins le tableau suivant qui résume leurs propres recherches et celles faites en Amérique : ce tableau basé sur des résultats expérimentaux très voisins des nôtres met en évidence la régularité plus grande de la toxicité de la Butelline par rapport à celle de la cocaïne. Dans ce tableau, la longueur

des traits représente l'inverse de la dose toxique, c'est-à-dire la toxicité, pour les diverses espèces.

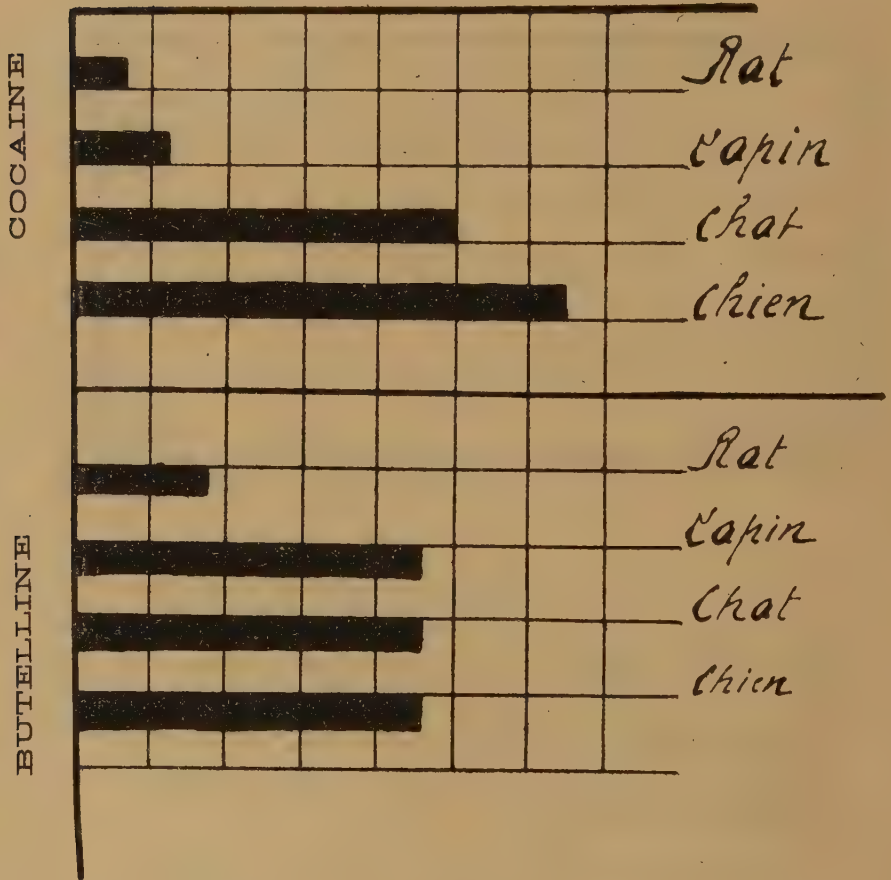


Tableau comparatif de la variation de la toxicité de la cocaïne et de la butelline chez différents animaux en injection sous-cutanée

Nielsen et Higgins concluent de leurs recherches que la toxicité de la Butelline est uniforme dans les diverses espèces animales. Celle de la cocaïne, au contraire, suit une marche ascendante du rat au lapin et au chat pour atteindre son maximum chez le chien et par analogie chez l'homme. La toxicité de la cocaïne est en effet élective ; les convulsions qu'elle provoque sont dues en effet à l'action du poison sur les neurones du cerveau. Plus le cerveau est développé, plus la cocaïne se montre toxique. Richet et Langlois ont montré en effet qu'il existe une relation constante entre la quantité de substance cérébrale par kilog. d'animal et la dose convulsivante de cocaïne.

Espèce animale	Grammes de cerveau par Kilog.	Dose convulsivante de Cocaïne en grammes par Kilogr.
Grenouille.....	6	0,08-0,1
Lapin.....	4	0,180
Cobaye.....	7	0,070
Pigeon... ..	8	0,060
Chien.....	9	0,020
Singe.....	18	0,012
Hommes	35	0,002-0,003

Dixón se range aux mêmes conclusions que les auteurs français. De cet ensemble de données expérimentales, on peut conclure à la différence fondamentale qui sépare la

Butelline de la cocaïne : la dernière d'autant plus dangereuse qu'on s'élève davantage dans la série animale, se comportera chez l'homme comme un agent de trahison et de surprise, la Butelline exerce une action constante, et tout fait prévoir qu'elle donnera au chirurgien le maximum de sécurité. C'est du reste à cette conclusion que sont arrivés tous les cliniciens qui ont eu l'occasion de s'en servir.

C. — ACTION SUR LES DIVERS APPAREILS

Bonar et Sollmann trouvent que la Butelline, en circulation dans le cœur de la tortue, a une action toxique égale à la moitié de celle de la cocaïne. Par la méthode de suspension et à l'aide du cardiographe de Richaud et Pezzi, M. Sarvonat constate également que la Butelline exerce peu d'action sur le cœur de la grenouille en application directe (Graphique n° I. 1. 2. 3.)

On se rend compte sur ces graphiques que l'application de deux gouttes de Butelline à diverses concentrations sur le cœur in situ n'entraîne que des troubles minimes : un peu de ralentissement qui ne dure que quelques minutes ; puis le cœur reprend son rythme normal. Les grands accidents que l'on voit sur le tracé supérieur sont dus aux manipulations. Les autres tracés montrent nettement le renforcement des pulsations par la Butelline.

La Butelline est sans action sur la pression artérielle : un chien de 8 kilogr. reçoit successivement dans la saphène 2 cc³ de novocaïne et 2 cc³ de Butelline à 4 %. L'animal s'agite constamment et crie, ce qui explique

l'amplitude des oscillations respiratoires de la pression, mais il est facile de voir que la pression carotidienne se maintient constante après l'injection des deux produits (Graphique n° II). On peut dire qu'au point de vue cardiaque la butelline offre la sécurité de la novocaïne, fait d'autant plus remarquable que son action anesthésiante est de beaucoup supérieure.

Enfin M. Sarvonat trouve que, en circulation artificielle dans le train postérieur de la grenouille (méthode de Trendelenbourg), la Butelline exerce une action vasodilatatrice assez marquée : avec le liquide de Ringer pur, le débit était de 13 gouttes par minute ; avec une solution de Butelline à 1 pour 5.000 le débit devient de 19 à 20 gouttes ; avec à nouveau le Ringer pur, le débit revient à 10 gouttes et se maintient indéfiniment à ce taux (Graphique n° I. 4).

Ces divers phénomènes sont d'autant plus intéressants qu'ils montrent que la Butelline n'exerce pas sur le système nerveux végétatif l'action excitante intense qui appartient en propre à la cocaïne. Etant donnés l'irrégularité et l'imprévu des accidents cocaïniques, il est possible qu'une part de responsabilité dans leur genèse appartienne à un état sympathico-tonique plus ou moins méconnu. Conséquemment la Butelline qui ne modifie pas le rythme du cœur, qui n'excite ni les centres nerveux, ni les terminaisons vaso-motrices ; qui ne dilate pas la pupille, qui ne modifie pas la tension oculaire, doit mettre à l'abri de ces redoutables accidents.

Sur l'appareil respiratoire, la Butelline est sans autre effet qu'une accélération légère et passagère consécutive à l'injection.

Sur les fonctions psychiques, l'action de la Butelline est bien différente de celle de la cocaïne ; avec cette dernière, il arrive parfois chez le chien et surtout chez le lapin, après injection intraveineuse d'une dose non mortelle, qu'on observe pendant quelques minutes des phénomènes d'excitation psychique : agitation, brusquerie des mouvements, courses effrénées, etc.

La Butelline ne donne rien de tel. Les doses toxiques amèneront des convulsions toniques ou surtout cloniques, comme le font tous les corps de la même famille ; mais il semble que les centres supérieurs qui président aux fonctions psychiques soient respectés par elle et ce fait a bien son importance par ce temps de cocaïnomanie à outrance.

Au point de vue plus spécial de la rachianesthésie, il ressort des expériences de M. Sarvonat que la Butelline en injection intra-rachidienne chez le chien est bien tolérée, efficace et sans action nocive sur la pression artérielle :

1° Un chien de 8 kg reçoit dans la région lombaire 5 cc. de Butelline à 1 %. Quelques minutes après, paralysie du train postérieur. L'animal se traîne à la façon d'un cul-de-jatte. La pression ou la piqûre profonde sur les orteils, les membres postérieurs, sur le périnée, ne provoque aucune réponse. Cet état dure au moins deux heures. Le lendemain, l'animal est redevenu normal.

2° Un autre chien de 12 kg reçoit 3 centigr. de Butelline dans la région lombaire ; l'anesthésie et la paralysie durent quatre heures.

L'animal marche ensuite normalement.

3° Une chienne de 17 kg (enceinte) est anesthésiée légè-

rement au chloroforme. On mesure la pression carotidienne. Puis, au bout de quelques minutes, on lui injecte dans la région lombaire 2 cc. de Butelline à 2 % (soit la dose clinique). La pression ne présente alors aucune modification. Peu à peu, la narcose chloroformique se dissipe et l'animal pousse périodiquement des plaintes qui se traduisent par une élévation de la pression artérielle bien visible sur le tracé (tracé 3).

En résumé, la Butelline a pour elle :

Une toxicité régulière, sans imprévu, sans surprise ;

Une action anesthésiante supérieure à celle de la cocaïne ;

L'absence d'excitation sympathique ou cérébrale ;

L'absence de troubles cardiaques.

Elle semble donc être, au moins en ce qui concerne l'application en surface, par son efficacité, et la sécurité de son emploi, un anesthésique de choix.

CHAPITRE IV

ÉTUDE CLINIQUE

Nous avons fait pendant plus de six mois l'étude clinique de la Butelline dans les services hospitaliers de Lyon. Cet anesthésique a été employé pour les interventions les plus diverses, soit de la Chirurgie générale, soit des spécialités. En ce qui concerne ces dernières nous ne ferons que résumer les études qui ont été consacrées à la Butelline, par M. Duhart, en oto-rhino-laryngologie ; par M. Rougetet, en ophtalmologie. La question de la Rachianesthésie^e a été mise au point par M. Jouffrey, sous la direction du Docteur Cotte ; nous ne ferons qu'ajouter quelques observations à celles qu'il a recueillies. Enfin, en ce qui concerne la stomatologie, de nombreux spécialistes ont eu l'occasion d'essayer l'emploi de la Butelline, soit à Paris, soit en province. Le professeur Cavalié (de Bordeaux) va incessamment consacrer un important travail à ce sujet ; nous ne ferons que le mentionner ici.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Recueillie dans le service du D^r DELORE)

Femme..., 47 ans (12 octobre 1923).

Goître (adénome énucléable plongeant au niveau du lobe gauche).

On injecte de la Butelline, 16 cc. de la solution à 0,10 %, l'infiltration est sous-cutanée ; au bout de huit minutes on fait l'incision de la peau ; l'énucléation paraît facile, mais la paroi postérieure étant adhérente, l'extraction devient difficile et une forte hémorragie se produit. Après dix minutes d'efforts on obtient l'hémostase mais étant donnée la durée trop longue de l'opération, et l'absence d'infiltration des tissus sous-jacents, la malade souffre et pour terminer l'opération on a recours à quelques gouttes de Chlorure d'éthyle. Aucun accident, ni au cours de l'opération, ni les jours suivants.

OBSERVATION II

(Recueillie dans le service du D^r SANTY)

Femme..., 25 ans (13 novembre 1923).

Pour une opération d'un *nœvus* à la région frontale. On pratique une anesthésie locale avec la Butelline : 19 cc. de la solution à 0,5 %. Au bout de cinq minutes on fait une incision ovale, mais l'anesthésie paraît moins parfaite ; la malade crie et sans recourir à une autre anesthésie on extirpe le *nœvus*. Le chirurgien fait remarquer que l'anes-

thésie n'est pas satisfaisante à cause du caractère très vascularisé de la région.

OBSERVATION III

(Recueillie dans le service du D^r SANTY (Hôtel-Dieu))

Femme..., 30 ans (8 novembre 1923).

Ablation de goître.

On fait des injections sous-cutanées de 20 cc. de la solution de Butelline à 0,5 % dans la région de la tumeur. On incise un peu bas à cause de la cicatrice ; après l'incision de la peau on injecte 12 cc. de la même solution plus profondément ; l'injection est un peu douloureuse ; c'est le seul moment désagréable de l'opération. On finit d'enlever le goître sans que la malade éprouve aucune autre douleur et l'opération se termine par la suture sans accident.

OBSERVATION IV

(Recueillie dans le service du D^r COTTE)

Homme..., 28 ans. Ablation d'un kyste sébacé de la joue. On fait une anesthésie locale avec 5 cc. de la solution de Butelline à 0,10 %. Le malade n'a ressenti aucune douleur pendant l'incision ; on enlève le kyste et l'on termine l'opération avec quelques points de suture. L'opération a duré vingt minutes et a été faite dans de bonnes conditions.

OBSERVATION V

(Recueillie dans le service du D^r COTTE)

Homme..., 30 ans. Kyste séreux congénital du cou. Anesthésie locale avec 10 cc. d'une solution à 0,10 % de Butelline ; l'anesthésie est parfaite et a permis d'enlever le kyste dans

un court laps de temps. On n'a rien à signaler de spécial ni pendant l'opération, ni par la suite.

OBSERVATION VI

(Recueillie dans le service du D^r SANTY)

Femme..., 25 ans (20 novembre 1923).

Opération pour un kyste du poignet. On infiltre la paroi avec la Butelline : 15 cc. de la solution à 0,5 ‰. On incise sept minutes après l'anesthésie et en disséquant le kyste on arrive à la paroi postérieure où on trouve des adhérences avec les parties osseuses ; tout ce travail a été fait sans la moindre douleur et la malade ne présentant rien de particulier n'a donné aucune inquiétude. Sortie de la clinique aussitôt l'opération et revenue pour le premier pansement, elle a déclaré se trouver bien.

OBSERVATION VII

(Recueillie dans le service du D^r SANTY)

Femme..., 27 ans (6 novembre 1923).

Intervention d'un kyste du poignet. On injecte de la solution de Butelline : 9 cc. à 0,5 ‰. La malade ne sent rien au moment de l'incision qui a été pratiquée cinq minutes après l'injection. L'opérateur affirme que pour la première fois il arrive librement à disséquer la paroi postérieure attenante au tissu osseux sans que la malade éprouve la moindre douleur. Au cours de l'opération aucun symptôme de syncope et les jours suivants rien de spécial.

OBSERVATION VIII

(Recueillie dans le service du D^r SANTY)

Femme..., 45 ans (28 septembre 1923).

Angio-fibrome de l'avant-bras.

On injecte 20 cc. de la solution de Butelline à 0,20 % à la racine du plexus brachial ; l'anesthésie commence au bout de quelques minutes ; on fait une incision ovoïde et on extirpe la petite tumeur. La sensation tactile persiste à peu près complètement et la sensation douloureuse n'est pas complètement abolie, mais suffisamment pour terminer la suture. Pour enlever le petit ganglion au pli du coude on l'infiltré avec 15 cc. de la solution à 0,10 %. La malade ne sent rien et on termine par un pansement.

OBSERVATION IX

(Recueillie dans le service du Dr DESGOUTTES)

F..., 45 ans (obs. 354, salle Sainte-Croix).

Synovite des fléchisseurs.

On injecte 25 cc. de la solution de Butelline à 0,1 %. Après cinq minutes on commence l'opération ; l'anesthésie est bonne, mais l'infiltration n'a pas été très profonde et la zone osseuse est un peu douloureuse ; la durée de l'opération est de quarante minutes ; au cours de ce temps la malade allait bien et aucun incident ne s'est produit.

OBSERVATION X

(Recueillie dans le service du Dr DESGOUTTES)

F..., M. J. (salle Sainte-Croix).

Kyste du poignet.

On obtient une anesthésie locale en injectant 15 cc. de la solution à 0,1 %. La durée de l'opération est de vingt-cinq minutes ; aucune sensation douloureuse, la malade n'a éprouvé aucun malaise.

OBSERVATION XI

(Recueillie dans le service du D^r DELORE)

Homme..., 30 ans (28 septembre 1923).

Panaris sous-épidermique de la pulpe du médius.

L'incision a été précédée par une injection de 2 cc. d'une solution de Butelline à 1 % ; au bout de cinq minutes on fait l'incision et le malade n'a ressenti aucune douleur. Les jours suivants, le malade n'a rien présenté d'anormal et la guérison est survenue au bout de huit jours.

OBSERVATION XII

(Communiquée par mon ami le D^r CHANIOTIS)

Homme C..., 22 ans, Etud. en Droit (21 décembre 1923).

Panaris du pouce, forme légère.

A été traité à temps par des bains chauds, après quatre à cinq jours l'incision devient nécessaire ; on fait l'anesthésie locale avec 1 cc. 5 de Butelline à 1 % ; on fait quatre piqûres à la base du pouce et une au niveau de la pulpe du doigt ; au bout de quatre minutes on incise à 3 centimètres de profondeur (jusqu'à l'os).

L'anesthésie a été parfaite ; la petite opération est menée au bout sans que le malade ressente aucune douleur ; la guérison est survenue au bout de dix jours sans aucun incident.

OBSERVATION XIII

(Recueillie dans le service du D^r SANTY)

Femme..., 45 ans (20 novembre 1923).

Adénome du sein gauche d'une grosseur d'un œuf. Pour enlever la tumeur on recourt à la Butelline en injectant 18 cc. de la solution à 0,5 %₀. Cinq minutes après on fait

l'incision et on extirpe la tumeur sans aucune douleur. La malade nous affirme n'avoir éprouvé que la sensation du coup de bistouri. Aucun accident, ni au cours de l'opération ni par la suite.

OBSERVATION XIV

(Recueillie dans le service du Dr SANTY)

Femme..., 50 ans (17 octobre 1923).

Intervention pour un kyste sébacé de la région dorsale. On fait une anesthésie locale en injectant tout autour du kyste 10 cc. de la solution de Butelline à 0,10 % ; au bout de cinq minutes on incise et ensuite on fait l'extraction sans que la malade n'éprouve la moindre douleur.

OBSERVATION XV

(Recueillie dans le service du Dr DELORE)

Femme..., 70 ans (17 octobre 1923).

Petit lipome de la grosseur d'une noix de la région thoracique gauche, à sept travers de doigt au-dessous du sein. On infiltre la région tout autour de la tumeur avec la Butelline : 8 cc. d'une solution à 0,10 %. L'anesthésie est parfaite au bout de cinq minutes ; on enlève rapidement le lipome sans aucune douleur et on termine l'opération par des points de suture.

OBSERVATIONS XVI et XVII

(Recueillies dans le service du Dr COTTE)

Chez deux femmes, on a fait une restauration secondaire de la paroi abdominale. Intervention pour annexites suppurées graves ; large drainage. Fils d'attache sur la peau. Quinze jours après, avivement et suture sous anesthésie

locale à la Butelline : 40 cc. de la solution de 0,10 %. L'anesthésie est très bonne.

OBSERVATION XVIII

(Recueillie dans le service du D^r COTTE)

Femme..., 69 ans. Epiplocèle d'une hernie ombilicale. Anesthésie locale par infiltration avec 40 cc. de Butelline à 0,10 %. Après avoir fait l'omphalectomie on suture la paroi à trois plans, sans que la malade n'exhale aucune plainte. Comme suite, rien de particulier.

OBSERVATION XIX

(Recueillie dans le service du D^r COTTE)

Femme..., 43 ans. Petite éventration de la grosseur d'une noix, consécutive à une laparotomie pour néoplasme du col. On infiltre la paroi en injectant 40 cc. de la solution de Butelline à 0,10 % ; on fait la suture à trois plans après avoir réséqué la paroi. La malade n'a ressenti aucune douleur ; son état général, au cours de l'opération, et dans l'après-midi, a été parfait.

OBSERVATION XX

(Recueillie dans le service du D^r COTTE)

Enfant, 9 ans. Circoncision à l'anesthésie locale pour phimosis avec œdème du prépuce. On infiltre le prépuce par injection de quelques gouttes seulement de Butelline à 0,10 %. L'anesthésie est à peu près complète et l'on termine l'opération sans douleur.

OBSERVATION XXI

(Recueillie dans le service du D^r COTTE)

Enfant, 12 ans. Circoncision à l'anesthésie locale le 11 juillet 1923. Infiltration du prépuce avec 5 cc. de la solution de Butelline à 0,10 % ; l'anesthésie du gland est incomplète mais suffisante ; on termine l'intervention par cinq ou six points de suture sans avoir besoin de faire une autre anesthésie.

OBSERVATION XXII

(Recueillie dans le service du D^r DELORE).

Homme... C..., 22 ans (25 octobre 1923).

Pour une hernie inguinale gauche, on obtient une parfaite anesthésie locale en injectant à la région classique de l'incision 40 cc. de Butelline à 0,5 % tout d'abord sous-cutanée, puis intra-musculaire ; l'opération dure quarante minutes. Au cours de l'opération aucune douleur ni aucun accident ne se sont manifestés. Les jours suivants en examinant la malade, le pouls était normal et l'état général excellent. Le malade quitte l'hôpital le treizième jour sans avoir éprouvé le moindre incident pendant son séjour.

OBSERVATION XXIII

(Recueillie dans le service du D^r DELORE)

Homme..., 25 ans (le 27 octobre 1923).

Opération d'une hernie inguinale.

On infiltre la paroi avec 30 cc. de Butelline à 0,5 %. Au bout de cinq minutes on commence l'intervention ; aucune sensation douloureuse, mais le malade nous affirme se rendre compte de l'incision. Après la restauration de la paroi interne on ferme la paroi externe aux agrafes. A ce moment il ressent quelques douleurs qui sont supportables. Rien de

remarquable ni au cours de l'opération, ni les jours suivants.

OBSERVATION XXIV

(Recueillie dans le service du D^r DELORE)

Femme B..., 48 ans (3 octobre 1923).

Pour une éventration abdominale post-opératoire. On fait une anesthésie locale que la malade réclame elle-même de préférence. On infiltre de chaque côté de l'éventration qui mesure dix centimètres environ, 47 cc. de Butelline à 0,10 % ; l'incision, le rapprochement et la suture ont été faites sans douleur. Aucun symptôme d'intoxication n'est survenu au cours de l'opération et rien à signaler aux visites suivantes.

(OBSERVATIONS XXV et XXVI

(Recueillies dans le service du D^r DELORE)

Hommes..., 24 et 30 ans (26 septembre 1923).

Intervention pour hernie inguinale.

Dans les deux cas on fait l'anesthésie locale par infiltration ; à l'un on injecte 35 cc. de Butelline à 0,10 % ; dans le second cas on injecte 45 cc. de la même solution. Le premier cas est un peu douloureux ; ayant obtenu une mauvaise infiltration on recourt à l'anesthésie générale pour terminer l'opération parce que le malade paraît très énervé. La seconde anesthésie a été parfaite et dans les deux cas nous n'avons rien à signaler sauf quelques vomissements du premier malade.

OBSERVATION XXVII

(Recueillie dans le service du D^r COTTE)

Femme, 75 ans. Ulcère du pylore avec accidents de sténose

datant de plusieurs semaines. La malade est en état d'inanition extrême; le 20 juin on fait une gastro-entérostomie au bouton sous anesthésie locale à la Butelline. Infiltration à la paroi: 50 cc. de la solution à 0,10 %. L'anesthésie est parfaite, et malgré l'état de faiblesse rien de remarquable à signaler.

OBSERVATION XXVIII

(Recueillie dans le service du D^r COTTE)

H..., 53 ans; envoyé du service de laryngologie pour accidents infectieux consécutifs à une application du radium dans un néoplasme de l'œsophage. Gastrostomie d'urgence le 1^{er} juin 1923. On fait une anesthésie locale à la Butelline: 50 cc. de la solution à 0,20 %. L'anesthésie est parfaite au bout de cinq minutes environ. La gastrostomie est faite suivant le procédé de Fontan. Aucun accident au cours de l'opération et rien de fâcheux ne s'est produit les jours suivants.

OBSERVATION XXIX

(Recueillie dans le service du D^r DELORE)

Femme..., 65 ans (23 octobre 1923).

Gastro-entéro-stomose pour un cancer du pylore.

On fait une anesthésie locale dans la région épigastrique, avec 50 cc. de Butelline à 0,5 % une incision oblique en dehors de la ligne médiane du côté gauche; au bout de quatorze minutes on commence l'opération, l'incision et l'ouverture ont été faites sans douleur; au moment de l'extériorisation de l'estomac et de l'intestin, pour poser le bouton, la malade commence à sentir quelques douleurs; l'opération s'est terminée sans recourir à aucune autre anesthésie. Au cours de l'opération nous n'observons pas le moindre inci-

dent. En surveillant moi-même la malade les jours suivants je n'ai rien constaté d'anormal.

OBSERVATION XXX

(Recueillie dans le service du Dr DELORE)

Homme..., 67 ans (8 novembre 1923).

Gastrostomie pour un ulcère. Anesthésie locale par infiltration d'une solution de 0,5 % de Butelline. Au bout de douze minutes on commence l'opération. On se trouve en face d'un cancer du pylore, mais en raison de l'âge du malade on ferme la paroi sans intervention chirurgicale. Au cours de ce travail le malade n'a rien ressenti mais le lendemain et les jours suivants sont état n'était pas satisfaisant, étant fort déprimé par la maladie.

OBSERVATION XXXI

(Recueillie dans le service du Dr DELORE)

Femme..., 55 ans (24 novembre 1923).

Gastrostomie exploratrice. On infiltre la région classique de l'incision avec 29 cc. de Butelline à 0,5 % ; après dix minutes on commence l'opération et pendant toute l'intervention qui a duré vingt-cinq minutes, aucune sensation douloureuse ne s'est manifestée. La malade ne présente aucun accident.

OBSERVATION XXXII

(Recueillie dans le service du Dr DELORE)

Homme..., 73 ans (25 septembre 1923).

Pour gastronomie. Anesthésie locale par infiltration de Butelline à 0,20 %. Le malade est en état de cachexie prononcée ; au bout de cinq minutes on fait l'incision qui n'est

pas du tout douloureuse, mais en présence d'une tumeur on ferme la paroi et l'intervention a servi à titre d'exploration. Le malade meurt par suite de son âge et de son mauvais état, mais on est loin de croire que c'est à cause de l'anesthésique.

OBSERVATION XXXIII

(Recueillie dans le service du D^r DESGOUTTES)

H... E.-C., 50 ans.

Pour occlusion intestinale.

On fait une anesthésie régionale par infiltration en injectant 25 cc. de la solution de Butelline de 0,1 %, anesthésie est satisfaisante; le malade nous affirme qu'il n'a ressenti aucune sensation douloureuse ni tactile. Rien de spécial n'est survenu pendant les trente minutes de l'opération, ni le lendemain.

OBSERVATION XXXIV

(Recueillie dans le service du D^r COTTE)

Femme..., 45 ans. Opération pour appendicite à froid (le 14 août 1923). On obtient l'anesthésie locale par infiltration à la Butelline : 50 cc. d'une solution à 0,10 % ; l'incision et l'extériorisation étaient sans douleur. On enlève l'appendice, on cautérise, on fait la suture en laissant un petit drain. La malade ne ressent aucune douleur pendant les trente-cinq minutes de l'opération. Nous ne remarquons rien d'anormal et la malade sort au bout de quinze jours en bon état.

OBSERVATION XXXV

(Recueillie dans le service du D^r DELORE)

Femme..., 30 ans (26 septembre 1923).

Opération pour une appendicite à froid. On fait une anesthésie locale par infiltration de Butelline à 0,10 %. On fait l'anesthésie locale à 10 h. 20 et dix minutes après, on opère ; l'opération dure pendant trente minutes et aucune douleur n'est ressentie par la malade ni à l'incision, ni à la recherche de l'appendice, ni pour la cautérisation ; on finit l'opération en suturant la paroi. Au cours de l'intervention aucun incident n'est survenu, ni les jours suivants.

OBSERVATIONS XXXVI et XXXVII

(Recueillies dans le service du Dr COTTE)

Concernant deux malades atteints de fistule anale. Anesthésie complète au bout de quelques minutes avec la solution de Butelline par infiltration du sphincter. (10 cc. de solution à 10 %. La dilatation du sphincter est complète et sans douleur. On finit par faire un pansement et les malades affirment n'avoir rien ressenti.

OBSERVATIONS XXXVIII à XLII

(Recueillies dans le service du Dr COTTE)

Concernant cinq malades ayant subi un curetage utérin ; quatre pour métrorragie post-abortion (30 juin, 27 juillet, 30 juillet, 24 août 1923), la cinquième malade, pour métrorragie de la ménopause (30 juin). L'Anesthésie a été obtenue deux fois par injection de 30 cc. de Butelline à 20 % tout autour du col, suivant la technique décrite par M. le docteur Cotte (*Presse Médicale*, 1923). Dans les trois autres cas l'anesthésie a été obtenue par 40 cc. de la solution à 0,10 %. Dans tous les cas la dilatation avec bougie d'Hégar a été faite assez facilement jusqu'au numéro 15. Au moment du curetage les malades accusent parfois une légère douleur due à ce que la muqueuse conserve une certaine sensibilité. Pour

y remédier on fait doucement une injection dans l'utérus avant de commencer la dilatation de 3 à 4 cc. de la même solution analgésique. Aucune remarque consécutive à signaler.

OBSERVATION XLIII

(Recueillie dans le service du D^r COTTE)

Homme..., 50 ans. Cystostomie préliminaire en vue d'une prostatectomie. Intervention le 5 juillet. Infiltration à la région hypogastrique avec 50 cc. de la solution de Butelline à 0,10 %. Après un quart d'heure nous finissons l'opération sans nous inquiéter de rien, ayant obtenu une anesthésie complète. Aucun signe d'intoxication le jour de l'opération ni les jours suivants.

OBSERVATION XLIV

(Recueillie dans le service du P^r GAYET)

Femme..., 45 ans (8 novembre 1923).

Cystoscopie et fulguration précédées d'une injection dans la vessie de 2 cc. de Butelline à 5 %. L'anesthésie a été bien meilleure qu'autrefois lors d'opérations identiques avec d'autres agents.

La Cystoscopie n'a pas été douloureuse ; seuls les points de fulguration ont été ressentis par la malade mais à un degré moindre. La malade n'a présenté aucune symptôme fâcheux.

OBSERVATIONS XLV et XLVI

(Recueillie dans le service du D^r GAYET)

Homme..., 59 ans (14 janvier 1924).

Femme..., 63 ans (17 janvier 1924).

Pour une cystoscopie des deux malades et un cathétérisme

de l'uretère droit du premier malade. Dans ces deux cas la cystoscopie a été précédée d'une injection de Butelline à 5 %. (5 cc.). Au cours de la cystoscopie qui a duré vingt minutes environ, aucune douleur n'a été ressentie dans les deux cas.

OBSERVATIONS XLVII, XLVIII et XLIX

Recueillies dans les services des Pr CLUZET et Dr BADIN)

Trois observations pour épilation, soit par courant galvanique, soit par diathermie. Ces opérations ont été précédées par l'anesthésie locale avec la Butelline à 25 % ; l'anesthésie a été obtenue en appliquant des compresses sur la région toutes les dix à quinze minutes avant de commencer l'épilation. MM. Cluzet et Badin affirment avoir obtenu une anesthésie supérieure à un tamponnement avec la cocaïne à 1/50^e. Le seul inconvénient est que la Butelline est gluante, et au moment de sortir les poils on provoque une légère impression désagréable chez les malades.

CHAPITRE V

OCULISTIQUE

M. le Professeur Rollet a employé pendant plusieurs mois la Butelline à la clinique ophtalmologique de Lyon ; il a réuni 129 observations dont il a résumé les données avec M. Rosnoblet dans une communication à la Société d'Ophtalmologie de Lyon, en juillet 1923, et qui ont été publiées en détail dans la thèse de M. Rougetet. C'est en nous appuyant sur ces travaux que nous exposerons la question de la Butelline en Ophtalmologie.

Jusqu'à ces dernières années, les oculistes réalisaient l'anesthésie locale à l'aide de divers agents : la cocaïne se montrait seule satisfaisante en instillations pour les diverses opérations sur la chambre antérieure, l'iris, le cristallin ; en raison de sa toxicité bien connue et sur laquelle nous ne reviendrons pas, on lui substituait la novocaïne au titre de 2 à 5 % pour réaliser l'anesthésie par infiltration de l'orbite ou des annexes de l'œil ; enfin, pour

déterminer de la tension oculaire M. Rollet employait l'holocaine, qui n'amenait aucune perturbation dans les mesures.

L'intérêt de la Butelline pour les Oculistes a été de remplacer ces 3 anesthésiques par un seul qui en eût les qualités sans les inconvénients. MM. Rollet et Rosnoblet ont pu constater l'action anesthésiante parfaite de la Butelline.

Action anesthésiante

Cette action a été étudiée par des instillations en surface avec des solutions de 2,5,7, et même 10 % et des infiltrations en profondeur avec des solutions plus faibles de 0,10 à 1 et même 2 %.

La solution à 2 % a été utilisée pour l'anesthésie en surface de la cornée, et pour de petites interventions : ablation de corps étrangers superficiels, cautérisations, mesures tonométriques.

L'instillation de 2 gouttes d'une solution à 2 % est suffisante. L'anesthésie est rapide et complète : une minute après une seule instillation, l'anesthésie est parfaite et dure de 15 à 20 minutes.

Pour obtenir une anesthésie plus intense en profondeur et en durée, dans le cas d'ablation de corps étrangers profonds, il suffit de recommencer deux ou trois fois l'instillation de la même solution.

Pour les opérations plus importantes comportant l'ouverture du globe de l'œil, M. le Professeur Rollet n'a pas craint d'utiliser des solutions plus fortes à 5, 7,5 et même

10 % ; il a ainsi opéré 110 cataractes, 4 glaucomes, et pratiqué 3 iridectomies simples, dans de parfaites conditions et sans aucun accident.

Avec les solutions fortes à 10 et à 7,5 %, 2 instillations à 3 minutes d'intervalle sont suffisantes et on peut opérer 3 à 4 minutes après la dernière instillation.

L'anesthésie dure en moyenne de 25 à 30 minutes environ et on peut dire, qu'en général, pour l'opération de la cataracte, l'anesthésie semble supérieure à celle réalisée par la cocaïne (la ténotomie est toujours indolore) ; dans quelques cas rares, 7 fois sur 110 cataractes, légère douleur au moment de l'iridectomie. A l'inverse de la cocaïne, la Butelline ne modifie pas la pression artérielle ni ne provoque d'ischémie. Elle provoque une hyperémie assez intense de la conjonctive ; pour supprimer cette hyperémie gênante, il suffit d'adjoindre quelque gouttes de la solution d'adrénaline à 1 % au mélange anesthésique.

L'instillation de Butelline ne provoque aucune modification des diamètres pupillaires, ni du tonus. Cette étude du tonus a été pratiquée avec des solutions de 1 et 5 % sur des yeux normaux et glaucomateux.

Enfin, fait important, elle ne provoque pas de dessiccation, ni de trouble de nutrition de la cornée ; exception faite de la solution à 10 %, qui est à rejeter, car elle a provoqué assez souvent une desquamation épithéliale.

La Butelline a été employée pour la première fois en infiltration par M. le Professeur Rollet.

MM. Rollet et Rosnoblet n'ont utilisé que des solutions faibles à 0,5 %, 1 % et seulement 2 fois une solution à 2 %.

Leur expérience porte sur : 5 anesthésies régionales pour extirpation de sac ;

5 énucléations ;

5 opérations sur les paupières (blépharoraphie, opération de Terson). La solution employée était de 0,50 à 1 % et le nombre maximum de cc. injecté était de 3 cc. (2 fois avec une solution à 2 % pour 2 énucléations).

Les résultats sont les suivants :

L'anesthésie ne paraît pas être plus rapide qu'avec la novocaïne : il faut attendre 10 minutes.

Il semble que l'hémostase opératoire, si précieuse pour une extirpation de sac, n'est pas supérieure à celle que donne l'emploi de la novocaïne.

Sauf un cas d'énucléation, où le malade a présenté dans l'après-midi quelques nausées et du vomissement, on n'a observé aucun phénomène d'intolérance, ni de toxicité particulière.

Il semble qu'on doive cependant être prudent dans les méthodes d'infiltration et employer des doses faibles de 0,20, 0,25 et 1 % au maximum.

Quoique ayant employé dans deux cas la solution à 2 % pour deux énucléations sans accident, les opérateurs ne sauraient en recommander l'utilisation courante.

L'emploi de la Butelline en application n'a donné lieu entre les mains de MM. Rollet et Rosnoblet à aucun accident ; en surface ils ont constaté quelques nausées, mais pas d'accidents graves.

En résumé, on peut proposer l'emploi de la Butelline en ophtalmologie dans tous les cas, sans exception, où l'on a besoin d'un anesthésique local.

a) *En instillation.* — Elle semble remplacer la cocaïne parce qu'elle a une action plus rapide, plus profonde que celle-ci (action s'étendant jusqu'à l'iris). Elle n'exerce de modification ni du tonus oculaire, ni du diamètre pupillaire, ni de l'accommodation.

Elle ne dessèche pas la cornée.

La légère hyperémie qu'elle provoque ne présente aucun inconvénient grâce à l'adjonction d'adrénaline.

b) *En infiltration.* — La Butelline a une action moins toxique que la cocaïne mais ne semble pas devoir remplacer la novocaïne dont les avantages sont incontestables.

c) *Pour la tonométrie.* — Son absence de modification du tonus permet de remplacer l'holocaïne, qui était l'anesthésique habituellement employé, pour la détermination expérimentale de la tension oculaire.

En instillation on doit employer la solution à 2 % pour les anesthésies en surface, à 5 % et 7,5 % pour les anesthésies profondes qui nécessitent les opérations portant sur les muscles et le globe. En infiltration on doit employer la Butelline en solution à 0,50 % et 1 % sans jamais dépasser 3 cm³.

CHAPITRE VI

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

L'oto-rhino-laryngologie en raison de la complexité et du polymorphisme des interventions auxquelles elle a recours est amenée à employer pour l'anesthésie locale des procédés très divers. Désire-t-on n'anesthésier qu'un point très limité de la muqueuse de la cloison nasale, à seule fin par exemple de permettre l'introduction indolore d'une aiguille ou la cautérisation d'une varice à l'aide de la perle de nitrate d'argent ou d'acide chromique, on pourra se contenter de déposer à ce point quelques cristaux d'un analgésique tel que la cocaïne. S'agit-il d'anesthésier une plus large surface, mieux vaudra recourir à la pulvérisation de l'analgésique mélangé à une poudre inerte. Néanmoins, ces procédés d'utilisation des analgésiques demeurent d'indication restreinte. Plus souvent, on les utilise en solution.

Instillation dans le conduit auditif, attouchement au

niveau de la membrane du tympan, tamponnements sur la cloison nasale, pulvérisations, badigeonnages sur les muqueuses du nez, du pharynx, du larynx, autant de procédés d'applications en surface des solutions analgésiques.

L'application des analgésiques en profondeur ne présente, du fait de la spécialité, aucune modification essentielle. Le choix de la méthode à adopter et de la technique à suivre, dépendra des conditions de l'intervention et aussi des préférences du chirurgien : anesthésie sous-muqueuse, anesthésie régionale ou tronculaire, et nous n'entrerons pas dans le détail de cette discussion.

Il faut bien reconnaître qu'aucun des corps qui ont été jusqu'ici réalisés et proposés ne répondaient à toutes les exigences des spécialistes, telles qu'elles ont été formulées par Le Mée (*Ann. des Mal. de l'Oreille*, 1912). La cocaïne, agent parfait, était malheureusement bien trop toxique pour pouvoir être employée couramment en infiltration ; la novocaïne était trop insuffisante, pour réaliser l'anesthésie en surface ; les autres agents, eucaïne, alypine, stovaïne, n'eurent jamais qu'un emploi modéré, au moins en France.

L'emploi de la Butelline en oto-rhino-laryngologie a été étudié par M. Duhart (thèse 1922-23) qui a résumé 46 observations dues pour la plupart à M. le Professeur Lannois, aux Docteurs Sargnon, Rebattu et Gaillard.

Nous profitons de cette occasion pour publier une nouvelle observation du Professeur Lannois.

M^{lle} X..., 11 ans, est soignée depuis deux ans pour une rhinite atrophique ozéneuse très manifeste ; après divers

traitements pendant deux ans, on décide de faire une injection de parafine, qui est pratiquée le 20 septembre 1923, dans le cornet inférieur droit et sur la cloison droite. Comme la muqueuse est assez nettement atrophiée on fait l'anesthésie à la Butelline à 5 %, pour éviter la rétraction de la muqueuse. De ce fait l'injection se fait facilement avec une très bonne anesthésie, mais il se produit une petite hémorragie au niveau de la tête du cornet inférieur. La jeune fille n'a remonté que le 20 décembre, la parafine a très bien tenu sur la muqueuse du cornet et de la cloison ; la petite hémorragie signalée ci-dessus s'est continuée pendant deux heures environ et on a fait un petit tamponnement d'orifice narinaire avec du coton à l'eau oxygénée. On fait de même une injection de parafine après anesthésie avec la Butelline à la partie inférieure du cornet droit, du cornet gauche et de la cloison gauche ; petite hémorragie encore qui s'arrête facilement.

Les diverses observations de Duhart, celle également que nous avons l'occasion d'y ajouter, établissent nettement que la Butelline est capable de remplacer, pour le chirurgien spécialiste, à la fois la cocaïne et la novocaïne ; la première parce qu'elle agit à travers la muqueuse, et la seconde parce qu'elle permet d'anesthésier avec sécurité les profondeurs des tissus.

Sans doute peut-on reprocher à la Butelline son action vaso-dilatatrice unanimement reconnue par les cliniciens. Cette action constitue assurément, dans certains cas, un inconvénient ; dans d'autres cependant, elle devient un avantage. Le défaut de rétraction de la muqueuse, dans les cautérisations de cornet, laisse au passage des instruments le même étroit espace et expose à la cautérisation simultanée de la cloison et aux synéchies consécutives.

Pour l'ablation des queues de Cornet au contraire l'ab-

sence de rétraction des tissus est une condition de prise facile et complète.

Dans les cas où cette action vaso-dilatatrice de la Butelline paraîtrait désavantageuse, il serait facile d'y remédier par l'addition aux solutions analgésiantes de faibles quantités d'adrénaline (Scurénaline).

Dans les premières interventions, la solution utilisée pour l'application sur les muqueuses était au titre de 1 p. 50. L'analgésie, réalisée après des tamponnements prolongés, était certaine, néanmoins insuffisante. Cette constatation amena les expérimentateurs à porter à 1 p. 20 la concentration des solutions pour l'application en surface. Avec ces solutions à 1 p. 20 on obtient dans les délais normaux de 5 à 10 minutes, une anesthésie au moins égale quant à l'intensité et à la durée, à celle qui résulte de l'application de solutions de cocaïne au même titre.

La substitution de la Butelline à la cocaïne dans la formule de Bonain a permis d'obtenir des anesthésies également satisfaisantes : on s'est servi d'un mélange renfermant 1 gramme de Butelline, de menthol et de phénol. Il a semblé qu'il y avait avantage à y adjoindre 1 millig. d'adrénaline comme vaso-constricteur.

Pour l'infiltration, on s'est arrêté à une solution à 0,5 %. M. Duhart n'a du reste pu recueillir que des observations d'interventions peu importantes qui n'ont pas nécessité plus de 4 ou 5 cc. d'anesthésique. Si l'on voulait utiliser la Butelline dans les grandes interventions, la laryngectomie par exemple, on pourrait se baser sur ce fait qu'en chirurgie générale, on a injecté déjà, sans

aucun accident, 20, 30, 40 cc. de solution à 1 ou 2 ‰
(MM. Delore, Cotte, Santy, Desgouttes).

De l'ensemble de ces recherches, on peut conclure que
la Butelline peut remplacer, en oto-rhino-laryngologie,
à la fois la novocaïne et surtout la cocaïne, sans en avoir
les dangers.

CHAPITRE VII

RACHI-ANESTHÉSIE

L'emploi de la Butelline en Rachianesthésie a été l'objet d'une étude approfondie de la part du Professeur agrégé Cotte à la clinique gynécologique de la Charité, étude qui est exposée en détail dans la thèse de Jouffrey (*Thèse de Lyon*, 1924). La Rachianesthésie est en effet, une méthode d'analgésie précieuse ; la technique fut établie par les essais de Corning (1885), Guinch (1891) et réalisée cliniquement par Bier (1898-1899).

En France, Tuffier l'appliqua et la fit connaître en 1899 et 1900. La vulgarisation de la rachicocaïnisation ne tarda pas à amener de nombreux échecs et des mésaventures parfois fatales. La découverte de la stovaine par M. Fourneau marqua un progrès dans la technique de la Rachianesthésie et Chaput l'étudia dans ce sens ; la vogue du nouveau produit dura jusqu'en 1908 envi-

ron, date à laquelle le 39^e Congrès de Chirurgie Allemande, frappée de ses dangers, condamne à la fois et le produit et la méthode.

En 1904 également était apparu un succédané de la cocaïne : la novocaïne de Einhorn. Moins toxique que la cocaïne et la stovaine, elle rallie un certain nombre de chirurgiens allemands. En France, Chaput, Forgue et Riche, à Montpellier, Weiss, à Nancy se mettent à l'utiliser. Depuis lors, son succès ne fit que croître et la novocaïne (Scurocaïne) est à l'heure actuelle l'agent le plus sûr et le plus employé de la Rachianesthésie.

Les essais de M. Cotte avec la Butelline ont porté sur 125 malades, atteintes d'affections gynécologiques diverses. C'est dire que ces observations comprennent toutes des interventions abdominales, longues, complexes, exigeant plus que d'autres le silence abdominal, et exposant plus spécialement aux accidents de choc. C'étaient en somme les meilleures conditions pour apprécier la valeur du nouvel anesthésique. Les malades étaient purgées et sondées ; elles recevaient deux heures avant l'opération, une injection intra-musculaire de 25 centigr. de caféine et 1 mg. de strychnine ; la ponction était faite dans le troisième ou le quatrième espace lombaire.

M. Cotte s'est arrêté à une solution de Butelline à 2 % dont il injecte, en général, 2 cc. (4 centigr.), quelquefois moins, jamais plus. L'anesthésie est complète en cinq minutes et dure en général une heure et demie. Quand la dose est inférieure à 4 centigr., il arrive parfois que l'anesthésie est imparfaite ou courte. Les incidents post-opératoires sont rares : cinq ou six cas de céphalée ; jamais de paralysie ni de troubles sphinctériens ; quel-

quefois des douleurs dans les membres inférieurs ou une crise de coliques violentes. La pression artérielle a été mesurée dans les premières anesthésies ; elle n'était pas sensiblement abaissée, ainsi que permettaient de le prévoir les données expérimentales (Thèse de Jouffrey).

Aux observations du Docteur Cotte nous pouvons joindre dix observations inédites du Docteur Desgouttes, que nous publions ici :

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Homme..., 63 ans. Tumeur blanche du genou ; injection de 2 cc. de Butelline à 2 % (10 mars 1923) ; cinq minutes après l'injection, perte de la motilité ; un quart d'heure après la sensibilité tactile persiste encore, mais la sensibilité douloureuse a disparu. L'anesthésie remonte jusqu'à la région ombilicale ; au cours de l'anesthésie le malade a des nausées, quelques tendances à la syncope, pâleur de la face, petitesse du pouls. On pratique une injection de caféine et l'état général s'améliore rapidement. Tension artérielle 100/65. Aucun accident consécutif.

OBSERVATION II

Homme..., 33 ans. 19 mai 1923 (Hémorroïdes externes). On injecte 2 cc. $\frac{1}{2}$ de Butelline à 1 % ; l'anesthésie est complète au bout de cinq minutes, rien à signaler durant toute

d'intervention. Les jours suivants, un peu de céphalée qui disparaît le quatrième jour.

OBSERVATION III

Homme..., 74 ans. 1^{er} mai 1923 (Gangrène humide du pied droit). On injecte une ampoule de 2 cc. à 2 % de Butelline ; l'anesthésie complète est obtenue au bout de huit minutes. Rien à signaler pendant l'intervention si ce n'est quelques douleurs accusées par le malade au moment où on dénude le sciatique.

OBSERVATION IV

Homme... (Hémorroïdes internes). Injection de 2 cc. de Butelline à 1 %. Anesthésie générale au bout de douze minutes ; quatorze minutes après, la sensibilité persiste au niveau des jambes. Rien de particulier pendant l'intervention. Celle-ci terminée, le malade vomit de la bile, et en même temps émission d'urines ; suite normale, aucun trouble à signaler.

OBSERVATION V

Homme..., 35 ans. 11 mai 1923. (Hernie inguinale gauche). On injecte 2 cc. de Butelline à 1 %, le malade éprouve des fourmillements dans les jambes ; l'anesthésie remonte au-dessous de deux travers de doigt de l'ombilic ; l'état général reste sans modification ; pas de nausées, pas de céphalée, le pouls reste régulier à 68. L'anesthésie est très bonne et dure à peu près une heure.

OBSERVATION VI

Femme..., Salle Sainte-Croix (Hernie droite inguinale).

Solution à 1 % de Butelline (2 cc. $\frac{1}{2}$). On injecte à 9 h. 3 ; anesthésie à 9 h. 10. Fin de l'opération à 10 h. 5. A ce moment l'anesthésie remonte à trois travers de doigt au-dessus de l'ombilic ; pas d'accident, et vers 11 heures l'anesthésie a disparu.

OBSERVATION VII

Homme..., 73 ans. 7 mai 1923. Injection de 2 cc. de Butelline à 1 %. Un quart d'heure après, la sensibilité douloureuse disparaît, mais au bout de quelques minutes la sensibilité revient et le chirurgien est forcé de faire l'amputation sous anesthésie générale à l'éther. On en conclut que la dose de 2 cc. à 1 % est un peu faible.

OBSERVATION VIII

Homme..., 73 ans. 6 avril 1923 (Incision. Tuberculose du tarse). Avant l'anesthésie on pratique une incision et on injecte 2 cc. de Butelline à 1 % et l'anesthésie est complète en onze minutes ; elle remonte jusqu'à l'ombilic. La région périnéale est complètement anesthésiée. Le malade ne manifeste aucune réaction générale, son pouls reste normal ; pas de nausées, pas de sueurs, pas de céphalée, pas de vertiges ; le malade a uriné normalement.

OBSERVATION IX

Femme... Obs. 227 (Salle Sainte-Croix). Application du radium (Néo du col). On injecte 2 cc. de Butelline à 1 %. Huit minutes après, l'anesthésie remonte jusqu'à l'ombilic. La malade n'a accusé que des sensations de chaleur et de lourdeur dans les membres inférieurs ; à dix minutes on fait l'application. Alors que l'on appuie fortement sur la vulve vaginale et que l'on attire le col en avant, la malade semble réagir mais elle assure qu'il ne s'agit pas là de douleurs ;

elle n'a eu qu'une impression profonde et obtuse de tiraillements. A la fin de l'application (20 minutes) l'anesthésie remonte jusqu'à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic. Bon état général ; le pouls a gardé tous ses caractères ; ni nausées, ni vomissements. Le 29 la malade se plaint de céphalée.

OBSERVATION X

Femme..., 76 ans. Salle Saint-Mathieu. (Ostéite ancienne jambe droite, amputation), 3 avril 1923. On injecte 2 cc. $\frac{1}{2}$ de Butelline à 1 % ; l'anesthésie remonte à peine jusqu'au pubic. La malade éprouve une grande lourdeur dans les deux membres inférieurs. Elle supporte la piqûre sans réagir ; l'anesthésie dure treize minutes.

Au cours de l'intervention la malade accuse quelques sensations de piqûres, le pouls reste très bon ; pas de réaction générale, la malade réagit à la section du sciatique. En résumé, anesthésie plus lente remontant moins haut, moins absolue ; aucune réaction, aucun accident ; l'anesthésie est absolue au niveau du périnée, le lendemain la malade a uriné et n'accuse pas de céphalée. Tout semble s'être passé sans le moindre incident.

Il est à remarquer que M. Desgouttes n'a injecté que des doses minimales (2 centigr. $\frac{1}{2}$ environ) de Butelline. Cette dose s'est montrée suffisante pour permettre la plupart des interventions ; cependant beaucoup de malades ont accusé quelques sensations de piqûres, de vagues douleurs, quelquefois la persistance de la sensibilité tactile. Il est probable que si les interventions avaient dépassé les membres inférieurs ou la paroi abdominale, et surtout s'il s'était agi de grandes opérations de chirurgie viscérale, l'anesthésie n'eût été ni suffisante ni assez

durable. Les conclusions de M. Jouffrey nous semblent devoir garder toute leur valeur au moins pour ces cas.

Remarquons encore que M. Desgouttes signale un certain nombre d'incidents à la suite des rachis à la Butelline.

La conclusion que l'on peut tirer de ces 135 observations, c'est que la Butelline, à la dose de 2, 3 et surtout 4 centigr. se montre en Rachianesthésie l'égale de la novocaïne, mais on ne peut pas dire qu'elle ait eu sur elle d'avantage qui permette d'en préconiser systématiquement l'emploi.

CONCLUSIONS

I. — La Butelline est le sulfate de para-amino-benzoate de di-n-butyl-amino-propanol. On l'emploie en solutions rendues isotoniques par addition de sulfate de potasse.

II. — La solution de sulfate de Butelline est rigoureusement neutre au tournesol et très stable. Elle peut être portée à l'ébullition et chauffée en vase clos à 140° sans décomposition. Il est donc facile de la rendre complètement aseptique.

III. — La toxicité de la Butelline est légèrement inférieure à celle de la cocaïne, mais elle est surtout très régulière d'une espèce animale à l'autre. Elle n'exerce ni l'action excitante sur le sympathique, ni l'action stupéfiante de la cocaïne. Ces données permettent de prévoir qu'elle mettra le chirurgien à l'abri d'accidents toujours possibles avec la cocaïne.

IV. — Le pouvoir anesthésique de la Butelline en application sur les muqueuses est, pour des solutions au même titre, au moins égal à celui de la cocaïne. Il est supérieur à celui de la novocaïne, et d'apparition beau-

coup plus rapide. En infiltration, la Butelline se montre à doses équivalentes aussi puissante que la cocaïne et la novocaïne. Elle n'exerce pas d'action excitante. Elle est légèrement vaso-dilatatrice.

V. — La Butelline a été employée comme anesthésique local dans un grand nombre de services hospitaliers, soit de chirurgie générale, soit de spécialités.

VI. — On l'emploie :

En infiltration à 0,5, 1 et même 2 ‰, additionnée de quelques gouttes d'adrénaline à la dose de 10-40 cc. Quand le champ opératoire est limité (oculistique, rhinologie) et que l'on n'injecte pas plus de 5 cc. d'anesthésique on peut employer des solutions à 0,5 ou 1 % sans dépasser la quantité totale de 5 centigr.

En application sur les muqueuses à 5-10 % avec ou sans adrénaline, suivant que l'on veut ou non éviter l'action vaso-dilatatrice.

En Rachianesthésie, 2 cc. à 2 % sans adrénaline.

En Urologie, à 5 % en injection (examen ou intervention sur la vessie..., etc).

En Dermatologie, l'application directe à 20 % a amené quelquefois l'anesthésie de la peau saine ; ce fait est tellement surprenant que nous ne le rapportons qu'avec d'extrêmes réserves et sous bénéfice de confirmation.

En Stomatologie, 1 à 2 cc. à 0,5-1 % ont permis de réaliser toutes les interventions sur les dents et sur les gencives.

VII. — Dans tous ces cas, aux doses que nous indi-

quons, la Butelline s'est montrée aussi efficace que la cocaïne aux mêmes doses ; aussi bien tolérée que la novocaïne à doses équivalentes. L'action vaso-dilatatrice sera facilement combattue par l'adjonction de quelques gouttes d'adrénaline.

VIII. — La Butelline dépourvue d'action excitante sur le système vago-sympathique, dépourvue d'action stupéfiante, capable de traverser les muqueuses et peut-être la peau, est en infiltration, l'équivalente de la novocaïne qui reste un médicament précieux et éprouvé en pareil cas. En application en surface, elle est supérieure à la cocaïne par sa rapidité d'action, son pouvoir anesthésiant probablement supérieur, son innocuité bien constatée.

VU :

Le Président de thèse,
VILLARD.

VU :

Le Doyen de la Faculté,
J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 31 janvier 1924.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

BONAR et SOLLMANN. — *Journal of pharmacol. and exp. ther.*, 1922, XVIII, p. 467.

DUHART. — *Thèse méd. Lyon*, 1922-23.

EGGLESTON et HATCHER. — *Journal of pharmacol. and exper. therap.* 1919, XIII, p. 433.

JOUFFREY. — *Thèse méd. Lyon* 1924.

NIELSEN et HIGGINS. — *Journal of Labor and clin. Med.*, avril 1923.

NOGUÉ. — *Anesthésie*, t. VI du traité de Stomatologie, de Gaillard et Nogué.

RÉGNIER. — *Mesure de l'anesthésie*. Acad. Sc. Septembre 1923.

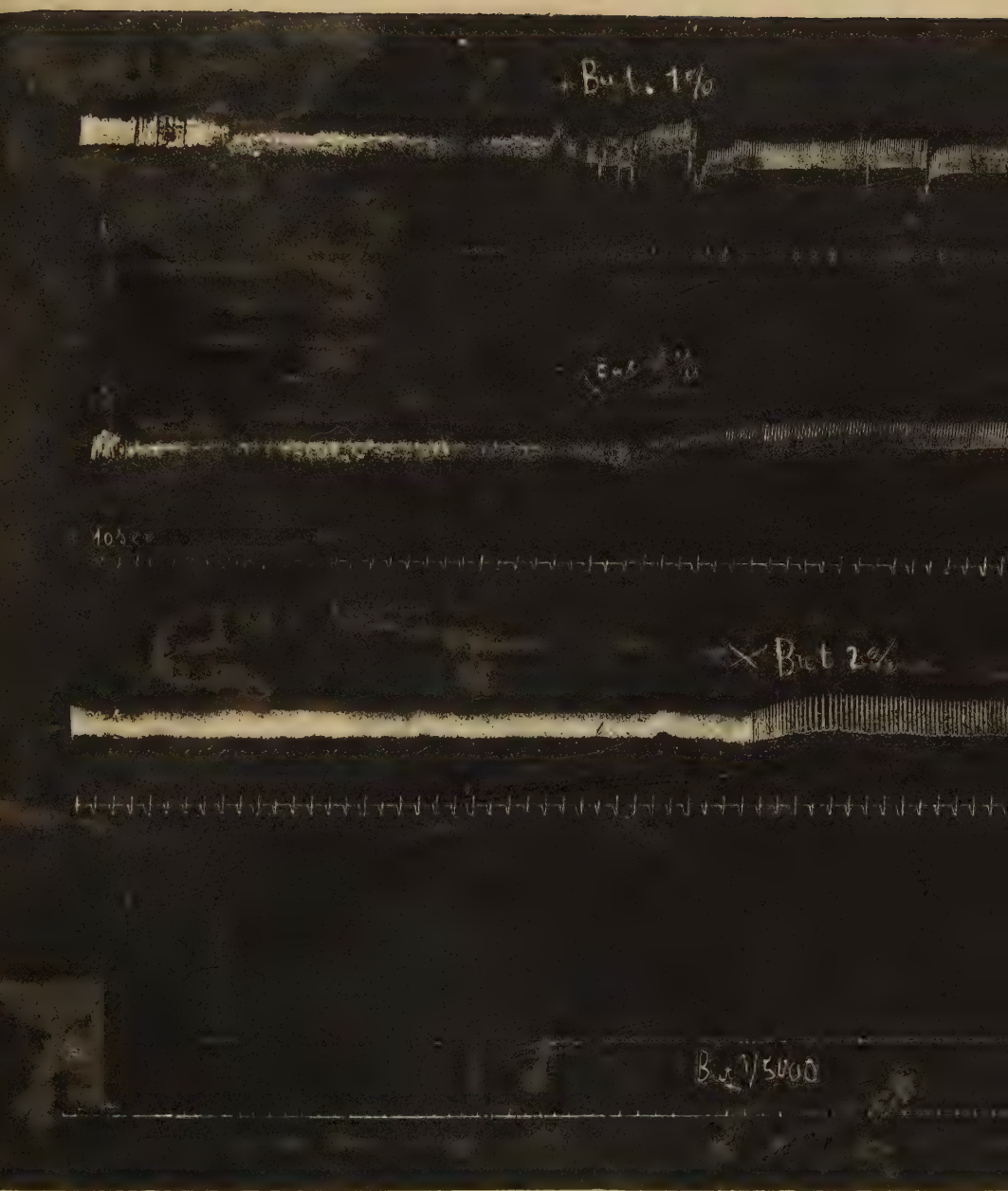
ROLLET et ROSNOBLET. — *Société d'ophtalmologie de Lyon*. Juillet 1923. *Lyon Méd.* 1923.

ROUGETET. — *Thèse méd.*, Lyon 1923.



TABLE DES MATIÈRES

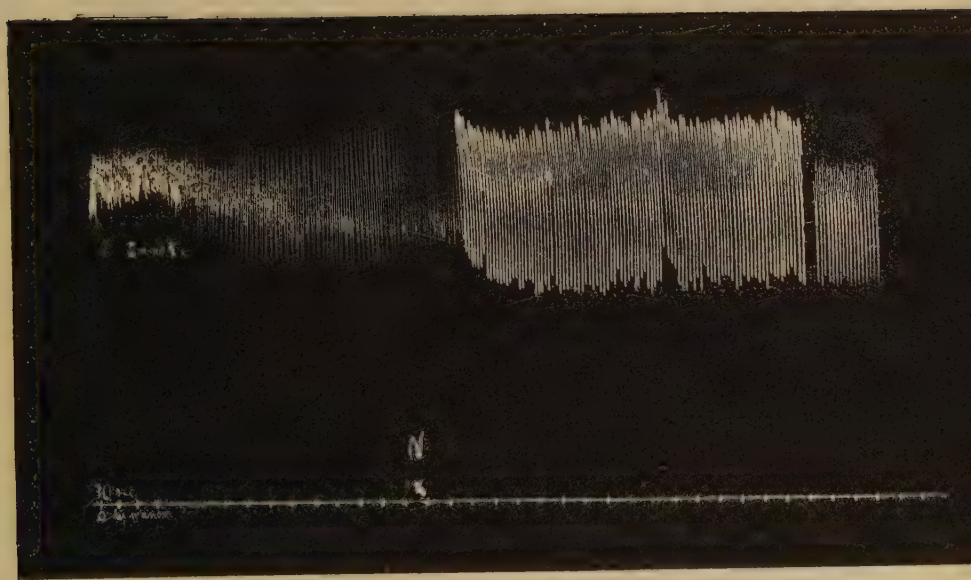
	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — <i>Différents anesthésiques locaux</i>	9
CHAPITRE II. — <i>Chimie des anesthésiques synthétiques</i>	19
CHAPITRE III. — <i>Etude pharmacodynamique de la Butelline</i>	33
CHAPITRE IV. — <i>Etude clinique</i>	56
OBSERVATIONS	57
CHAPITRE V. — <i>Oculistique</i>	72
CHAPITRE VI. — <i>Oto-rhino-laryngologie</i>	77
CHAPITRE VII. — <i>Rachianesthésie</i>	82
CONCLUSIONS	89
BIBLIOGRAPHIE	93



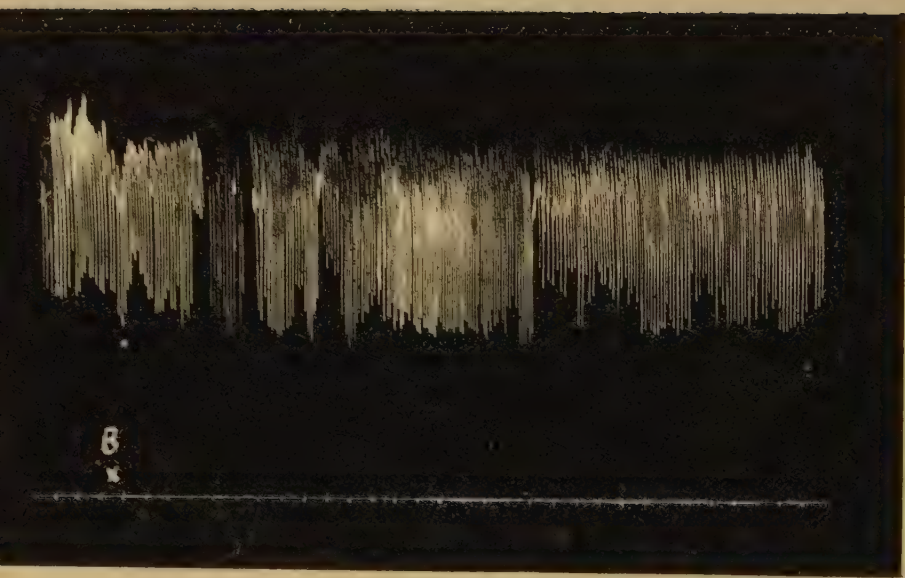
GRAPHIQUE n° I. — De haut en bas :



de grenouille *in situ* ; Butelline à 1 % ; — 2) Cœur de grenouille *in situ* , Butelline



GRAPHIQUE n° II. — CHIEN : Mouvements respiratoires, pression artérielle ;



a veineuse de 8 centigr. de Novocaïne, puis de Butelline. (*Réduit de moitié.*)

Pr Carot.

Leg. But.
X

minutes of Odu Manom.

PC (suite)

(suite)

